

Посилання на родинні заявки

Відповідно до даної заявки заявлено пріоритет згідно попередньої заявки США № 62/646256, поданої 21 березня 2018 р., і попередньої заявки США № 62/753730, поданої 31 жовтня 2018 р., зміст кожної з яких повністю включено в даний документ за допомогою посилання.

Подання переліку послідовностей в текстовому файлі ASCII

Зміст наступного подання в текстовому файлі ASCII повністю включено в даний документ за допомогою посилання: машинозчитувана форма (CRF) Переліку послідовностей (ім'я файлу: 761682000640SEQLIST.TXT, дата запису: 7 березня 2019 р., розмір: 6 КБ).

Галузь техніки, до якої відноситься даний винахід

Даний винахід відноситься до способів лікування раку, такого як рак сечового міхура і рак шийки матки, за допомогою комбінації засобу на основі платини і кон'югату антитіла до тканинного фактора (анти-TF) з лікарським засобом.

Попередній рівень техніки даного винаходу

Тканинний фактор (TF), що також має назву тромбопластин, фактор III або CD142, являє собою білок, присутній в субендотеліальній тканині, тромбоцитах і лейкоцитах, необхідний для ініціювання утворення тромбіну із зимогенів протромбіну. Утворення тромбіну в кінцевому підсумку призводить до згортання крові. TF дозволяє клітинам ініціювати каскад згортання крові, і він діє як високоафінний рецептор для фактора згортання крові VIIa (FVIIa), серинової протеази. Отриманий комплекс забезпечує каталітичну подію, яка відповідає за ініціювання каскадів протеаз згортання шляхом специфічного обмеженого протеолізу. На відміну від інших кофакторів цих протеазних каскадів, які циркулюють як нефункціональні попередники, TF являє собою потужний ініціатор, який є повністю функціональним, коли експресується на поверхні клітин.

TF являє собою рецептор клітинної поверхні для фактора VIIa серинової протеази (FVIIa). Зв'язування FVIIa з TF запускає процеси передачі сигналів усередині клітини, причому зазначена функція передачі сигналів відіграє роль в ангіогенезі. У той час як ангіогенез є нормальним процесом росту і розвитку, а також загоєння ран, він також є фундаментальною стадією переходу пухлини зі стану спокою в злоякісний стан. Коли ракові клітини набувають здатність продукувати білки, які беруть участь в ангіогенезі (тобто ангіогенні фактори росту), ці білки вивільняються пухлиною в довколишні тканини, тим самим стимулюючи проростання нових кровоносних судин з існуючих здорових кровоносних судин до пухлини і всередину неї. Як тільки в пухлину потрапляють нові кровоносні судини, пухлина може швидко збільшуватися в розмірах і проникати в довколишні тканини і органи. Через нові кровоносні судини ракові клітини можуть проникати в кровоток і осідати в інших органах, утворюючи нові пухлини, також відомі як метастази.

Експресія TF спостерігається при багатьох типах раку, включаючи в себе рак шийки матки, вона асоціюється з більш агресивним захворюванням. Більш того, TF людини також існує в розчинній, альтернативно сплайсованій формі, asHTF. Було виявлено, що asHTF сприяє росту пухлини (Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21).

Засоби на основі платини являють собою алкілюючі засоби, які ковалентно зв'язуються з ДНК і перехресно зв'язують ланцюги ДНК, що призводить до пригнічення синтезу і функції ДНК, а також до пригнічення транскрипції. Карбоплатин в якості єдиного засобу застосовувався як варіант першої лінії при рецидивних або метастатичних захворюваннях протягом декількох десятиліть. У випробуванні фази 2 монотерапії карбоплатином для лікування рецидивної або метастатичної плоскоклітинної карциноми шийки матки частота загальної відповіді склала 15 % (6/41) з основними токсичними ефектами, включаючи в себе нудоту і блювоту (48 %), анемію (47 %), лейкопенію (38 %) і тромбоцитопенію (22 %) (Weiss et al., 1990, Gynecol. Oncol. 39, 332-336). Додавання паклітакселу оцінювали в випробуванні фази 3 цисплатину з паклітакселом або без нього, яке продемонструвало значне поліпшення PFS (виживаність без прогресування захворювання) у суб'єктів зі стадією IVB, рецидивною або персистоююю плоскоклітинною карциномою шийки матки; крім того, частота відповіді була значно вище при комбінованому режимі. Об'єктивні відповіді (OR) спостерігалися у 19 % (6 % повних відповідей + 13 % часткових відповідей) суб'єктів, які отримували цисплатин, в порівнянні з 36 % (15 % повних + 21 % часткових), які отримували карбоплатин + паклітаксел ($P = .002$). Медіанна PFS склала 2,8 і 4,8 місяця відповідно для цисплатину в порівнянні з комбінацією карбоплатин + паклітаксел ($P < .001$). На момент збору даних не було різниці в медіанній виживаності (8,8 міс. в порівнянні з 9,7 міс.) (Moore et al., 2004). Незважаючи на збільшення ефективності, що спостерігається при використанні цисплатину, профіль токсичності для цього засобу є гіршим, ніж для карбоплатину. Взаємозамінність цих двох засобів оцінювали в декількох випробуваннях, включаючи в себе випробування фази 3, JCOG050. Це випробування продемонструвало аналогічну ефективність комбінації цисплатину і паклітакселу в порівнянні з комбінацією карбоплатин + паклітаксел (медіанна OS 18,3 міс. в порівнянні з 17,5 міс., відповідно; HR 0,994 (90 % CI, 0,79-1,25; $P = .032$), і вважається варіантом стандартного лікування для пацієнтів зі стадією IVB, рецидивною або персистоююю карциномою шийки матки (Kitagawa et al., 2015, J. Clin. Oncol. 33, 2129-2135).

Рак сечового міхура являє собою небезпечне для життя і прогресуюче захворювання, яке зазвичай

починається в оболонці епітеліального вистилання (тобто уротелії) сечового міхура. Інвазивний рак сечового міхура може поширюватися на лімфатичні вузли, інші органи малого тазу (викликаючи проблеми з функцією нирок і кишечника) або інші органи тіла, такі як печінка і легені. Стандартними методами лікування раку сечового міхура є хірургічне втручання, променева терапія, хіміотерапія та біологічна терапія. Рак сечового міхура є п'ятим за поширеністю діагнозом раку в США. Оскільки пацієнти мають високий ризик рецидиву і прогресування, рак сечового міхура є найбільш дорогим з усіх видів раку для лікування в розрахунку на одного пацієнта протягом усього життя. Незважаючи на захворюваність та поширеність, дослідження раку сечового міхура вкрай недофінансовуються, що призводить до незначного прогресу в поліпшенні лікування раку сечового міхура.

Рак шийки матки являє собою серйозну медичну проблему в усьому світі з захворюваністю, що становить за оцінками більш 500000 нових випадків і 250000 смертей щорічно. Див. Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. У Європейському союзі щорічно реєструють приблизно 34000 нових випадків раку шийки матки і 13000 смертей. Див. Hillemanns et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506. Основними типами раку шийки матки є плоскоклітинна карцинома і аденокарцинома. Тривалі інфекції, викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ) 16 і 18 типів, викликають більшість випадків раку шийки матки. Стандартною терапією першої лінії раку шийки матки була терапія на основі платини і терапія на основі таксанів. Бевацизумаб, антитіло до VEGF, було схвалено Управлінням з контролю за продуктами і лікарськими засобами США для використання в комбінації з хіміотерапією для лікування раку шийки матки, що поліпшило загальну виживаність в клінічних випробуваннях. Лікування першої лінії (1L) для поширеного раку шийки матки складається з бевацизумабу в комбінації з паклітакселом разом із засобом на основі платини (наприклад, цисплатин або карбоплатин) або паклітаксел разом з топотеканом. Незважаючи на 48 % частоту об'єктивної відповіді (ORR) і середню загальну виживаність (OS), що становить приблизно 18 місяців, на жаль, майже в усіх пацієнтів спостерігається рецидив після цього курсу лікування 1L. Див. Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. Для лікування другої лінії (2L) немає схваленої терапії, і пацієнтів часто лікують з використанням одного засобу, включаючи в себе без обмеження: пеметрексед, топотекан, доцетаксел, наб-паклітаксел, вінорелбін і в деяких випадках бевацизумаб. Мета-аналіз лікування одним засобом демонструє помірну частоту відповіді, що становить всього 10,9 % (тобто 60 пацієнтів відповідають на терапію з 552 пацієнтів), і середню загальну виживаність (OS), що становить приблизно 7 місяців. Див., наприклад, Burotto et al., 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria et al., 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer*. 19:1632-1637; Coronel et al., 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica et al., 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia et al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431; Goncalves et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley et al., 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan et al., 2017, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 29:153-160; Miller et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk et al., 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia et al., 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643; Rose et al., 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin et al., 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder et al., 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; i Torfs et al., 2012, *Eur. J. Cancer*. 48:1332-1340. Відносна п'ятирічна виживаність при раку шийки матки IV стадії становить всього 15 %, що свідчить про високу потребу в покращеній терапії раку шийки матки.

Залишається незадоволеною потреба в комбінованих видах терапії з прийнятним профілем безпеки і високою ефективністю для лікування раку, зокрема, для лікування раку сечового міхура і раку шийки матки. Даний винахід задовольняє цю потребу, пропонуючи способи лікування раку, такого як рак сечового міхура і рак шийки матки, за допомогою комбінації засобу на основі платини і кон'югату антитіла до тканинного фактора (анти-TF) з лікарським засобом.

Всі посилання, цитовані в даному документі, включаючи в себе заявки на видачу патентів, патентні публікації і наукову літературу, повністю включені в даний документ за допомогою посилання, як яби було зазначено, що кожне окреме посилання спеціально та індивідуально включено за допомогою посилання.

Коротке розкриття даного винаходу

В даному документі передбачено спосіб лікування раку у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту засобу на основі платини і кон'югату 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним. Відповідно до деяких варіантів здійснення 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. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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.

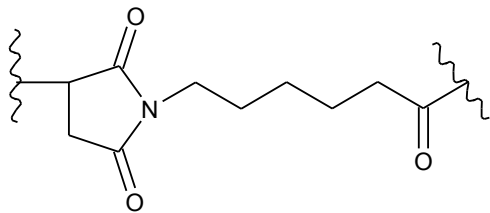
Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення рак являє собою рак сечового міхура. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення рак являє собою рак шийки матки. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення радикальне лікування включає променеву терапію і/або екзентерацію. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення монометилауристатин являє собою монометилауристатин Е (MMAE). Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

- (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:2; і
 - (iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:3; і
- причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

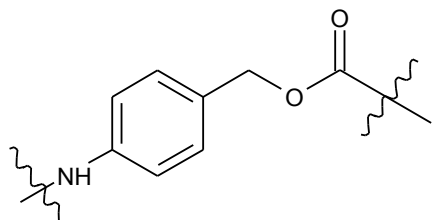
- (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:5; і
- (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до

TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом і монометилауристатином. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

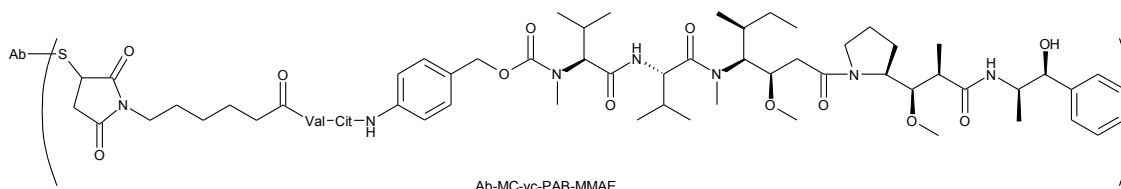
- а) MC являє собою:



- b) вс являє собою дипептид валін-цитрулін, і
 с) PAB являє собою:



Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення лінкер прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину і недаплатину. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою цисплатин. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення розмір пухлини, що походить з раку шийки матки, знижується на 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 % відносно розміру пухлини, що походить з раку шийки матки, до введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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 %. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення 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. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і/або кератит, і додатковий засіб являє собою змашувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб і/або стероїдні очні краплі. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення суб'єкт являє собою людину. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

Крім того, в даному документі передбачено набір, що містить наступне:

- (a) дозування в діапазоні від близько AUC=4 до близько AUC=6 засобу на основі платини;
- (b) дозування в діапазоні від близько 1,5 мг/кг до близько 2,1 мг/кг кон'югату 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним; і

(с) інструкції із застосування засобу на основі платини і кон'югату антитіла з лікарським засобом відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1A-E являють собою серію графіків, на яких показана протипухлинна активність комбінації тизотумаб-ведотину і цисплатину на моделі ксенотрансплантата раку шийки матки у мишей. А) Середній розмір пухлини у мишей після лікування за допомогою 4 мг/кг контролю IgG1 (незафарбований чорний кружок), 4 мг/кг контролю IgG1-MMAE (зафарбований чорний кружок), 4 мг/кг цисплатину (незафарбований чорний квадрат), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (зафарбований чорний квадрат) або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (незафарбований чорний трикутник). Чорна перевернута стрілка вказує день прийому дози тизотумаб-ведотину. Чорний зафарбований перевернутий трикутник вказує день введення дози цисплатину. Пухлинне навантаження оцінювали штангенциркулем. Планки похибок вказують стандартну помилку середнього. * вказує на $p < 0,05$ лікування за допомогою тизотумаб-ведотину + цисплатин в порівнянні з лікуванням одним засобом. В) Середній розмір пухлини у мишей після лікування за допомогою 4 мг/кг контролю IgG1 (незафарбований чорний кружок), 4 мг/кг контролю IgG1-MMAE (зафарбований чорний кружок), 4 мг/кг цисплатину (незафарбований чорний квадрат), 4 мг/кг тизотумаб-ведотину (зафарбований чорний квадрат) або 4 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (незафарбований чорний трикутник). Чорна перевернута стрілка вказує день прийому дози тизотумаб-ведотину. Чорний перевернутий трикутник позначає день введення дози цисплатину. Пухлинне навантаження оцінювали штангенциркулем. Планки похибок вказують стандартну помилку середнього. * вказує на $p < 0,05$ лікування за допомогою тизотумаб-ведотину + цисплатин в порівнянні з лікуванням одним засобом. С) Середній розмір пухлини у мишей на 38 день після лікування за допомогою 4 мг/кг контролю IgG1 (група 01), 4 мг/кг контролю IgG1-MMAE (група 02), 4 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 03), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 04), 1 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 05), 0,5 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 06), 4 мг/кг цисплатину (група 07), 4 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (група 08), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (група 09), 1 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (група 10) або 0,5 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином 4 мг/кг (група 11). D) Відсоток виживаності без пухлини при пороговому розмірі пухлини 1000 мм³ у мишей, які отримували 4 мг/кг контролю IgG1-MMAE (група 02), тільки 4 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 03), 4 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (група 08) або тільки 4 мг/кг цисплатину (група 07). E) Відсоток виживаності без пухлини з пороговим розміром пухлини 1000 мм³ у мишей, які отримували 4 мг/кг контролю IgG1-MMAE (група 02), тільки 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (група 04), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 4 мг/кг цисплатину (група 09) або тільки 4 мг/кг цисплатину (група 07).

Фіг. 2A-D являє собою графік, на якому показана протипухлинна активність комбінації тизотумаб-ведотину і цисплатину на моделі раку сечового міхура у мишей. А) Середній розмір пухлини у мишей після лікування за допомогою контрольного IgG1-MMAE (зафарбований чорний кружок), цисплатину (незафарбований чорний квадрат), тизотумаб-ведотину (зафарбований чорний квадрат) або тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином (незафарбований чорний трикутник). Чорна перевернута стрілка вказує день прийому дози тизотумаб-ведотину. Чорний зафарбований перевернутий трикутник вказує день введення дози цисплатину. Пухлинне навантаження оцінювали штангенциркулем. Планки похибок вказують стандартну помилку середнього. В) Середній розмір пухлини у мишей на 25 день після лікування за допомогою контролю IgG1-MMAE, тизотумаб-ведотину, цисплатину або тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином. С) Середній розмір пухлини у мишей на 32 день після лікування за допомогою тизотумаб-ведотину або тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином. D) Відсоток виживаності без пухлини при пороговому розмірі пухлини 500 мм³ у мишей, які отримували контроль IgG1-MMAE, тільки тизотумаб-ведотин, тільки цисплатин, тизотумаб-ведотин в комбінації з цисплатином.

Фіг. 3A-C являє собою графік, на якому показана протипухлинна активність комбінації тизотумаб-ведотину і карбоплатину на моделі раку шийки матки у мишей. А) Середній розмір пухлини у мишей після лікування за допомогою 2 мг/кг контролю IgG1 (незафарбований кружок), 2 мг/кг контролю IgG1-MMAE (зафарбований кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (зафарбований квадрат), 40 мг/кг карбоплатину (зафарбований квадрат), 80 мг/кг карбоплатину (незафарбований ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатину (незафарбований трикутник) або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 80 мг/кг карбоплатину (зафарбований трикутник). Стрілки вказують день лікування. Пухлинне навантаження оцінювали штангенциркулем. Планки похибок вказують стандартну помилку середнього. В) Середній розмір пухлини у мишей на 20-й день після лікування за

допомогою 2 мг/кг контролю IgG1 (незафарбований кружок), 2 мг/кг контролю IgG1-MMAE (зафарбований кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (зафарбований квадрат), 40 мг/кг карбоплатину (незафарбований квадрат), 80 мг/кг карбоплатину (незафарбований ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатину (незафарбований трикутник) або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 80 мг/кг карбоплатину (зафарбований трикутник). С) Відсоток виживаності без прогресування захворювання з пороговим значенням розміру пухлини 750 мм³ у мишей, які отримували 2 мг/кг контролю IgG1 (незафарбований кружок), 2 мг/кг контролю IgG1-MMAE (зафарбований кружок), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (зафарбований квадрат), 40 мг/кг карбоплатину (незафарбований квадрат), 80 мг/кг карбоплатину (незафарбований ромб), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатину (незафарбований трикутник) або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 80 мг/кг карбоплатину (зафарбований трикутник).

Фіг. 4А-В являє собою графік, на якому показана протипухлинна активність комбінації тизотумаб-ведотину і цисплатину на моделі ксенотрансплантата раку шийки матки у мишей. А) Середній об'єм пухлини у мишей після лікування за допомогою 2 мг/кг контролю IgG1 (світло-сірий кружок), 2 мг/кг контролю IgG1-MMAE (сірий квадрат), 2 мг/кг тизотумаб-ведотину (світло-сірий трикутник), 40 мг/кг карбоплатину (темно-сірий трикутник) або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатину (чорний кружок). Стрілки вказують день лікування. Пухлинне навантаження оцінювали штангенциркулем. Планки похибок вказують стандартну помилку середнього. В) Відсоток виживаності без прогресування при пороговому розмірі пухлини 1000 мм³ у мишей, які отримували 2 мг/кг контролю IgG1, 2 мг/кг контролю IgG1-MMAE, 2 мг/кг тизотумаб-ведотину, 40 мг/кг карбоплатину або 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатину.

Докладне розкриття даного винаходу

I. Визначення

Для того, щоб дане розкриття можна було легше зрозуміти, спочатку дано визначення деяких термінів. Кожен з наступних термінів, які використовуються в даній заявці, якщо інше прямо не передбачено в даному документі, має значення, викладене нижче. Додаткові визначення наведені в даній заявці.

Використовуваний в даному документі термін "і/або" слід розуміти як конкретне розкриття кожного з двох зазначених ознак або компонентів з іншим або без іншого. Таким чином, мається на увазі, що термін "і/або", який використовується в даному документі у фразі, такий як "А і/або В", включає в себе "А і В", "А або В", "А" (окремо) і "В" (окремо). Аналогічним чином, термін "і/або", який використовується в такій фразі, як "А, В і/або С", призначений для охоплення кожного з наступних аспектів: А, В і С; А, В або С; А або С; А або В; В або С; А і С; А і В; В і С; А (окремо); В (окремо); і С (окремо).

Мається на увазі, що аспекти і варіанти здійснення даного винаходу, описані в даному документі, включають в себе ті, "що містять", "що складаються" і "що складаються по суті з" аспектів і варіантів здійснення.

Якщо не вказано інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають те ж значення, яке зазвичай розуміється фахівцем у даній галузі техніки, до якої відноситься дане розкриття. Наприклад, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2 вид., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3 вид., 1999, Academic Press; і Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, надають фахівцям загальний словник багатьох термінів, які використовуються в даному розкритті.

Одиниці, префікси і символи позначені в їх прийнятій згідно Système International de Unites (SI) формі. Числові діапазони включають числа, що визначають діапазон. Заголовки, представлені в даному документі, не є обмеженнями різних аспектів даного розкриття, яке можна отримати за допомогою посилання на опис в цілому. Відповідно, терміни, визначені безпосередньо нижче, більш повно визначені з посиланням на даний опис в цілому.

Терміни "тканинний фактор", "TF", "CD142", "антиген тканинного фактора", "антиген TF" і "антиген CD142" використовуються в даному документі як взаємозамінні і, якщо не вказано інше, включають в себе будь-які варіанти, ізоформи і видові гомологи тканинного фактора людини, які в природних умовах експресуються клітинами або експресуються на клітинах, трансфікованих геном тканинного фактора. Відповідно до деяких варіантів здійснення тканинної фактор містить амінокислотну послідовність, яку можна знайти під реєстраційним номером Genbank NP_001984.

Термін "імуноглобулін" відноситься до класу структурно споріднених глікопротеїнів, що складаються з двох пар поліпептидних ланцюгів, однієї пари легких (L) низькомолекулярних ланцюгів і однієї пари важких (H) ланцюгів, причому всі чотири з'єднані між собою дисульфідними зв'язками. Структура імуноглобулінів добре вивчена. Див., наприклад, Fundamental Immunology, гл. 7 (Paul, W., ed., 2 вид. Raven Press, N.Y. (1989)). Якщо коротко, кожний важкий ланцюг, як правило, складається з варіабельної ділянки важкого ланцюга (скорочено V_H або VH) і константної ділянки важкого ланцюга (C_H або CH). Константна ділянка важкого ланцюга, як правило, складається з трьох доменів: C_{H1}, C_{H2} і C_{H3}. Важкі ланцюги, як правило, зв'язані між собою дисульфідними зв'язками в так званій "шарнірній ділянці". Кожний легкий ланцюг, як правило, складається з варіабельної ділянки легкого ланцюга

(скорочено V_L або VL) і константної ділянки легкого ланцюга (C_L або CL). Константна ділянка легкого ланцюга, як правило, складається з одного домену, C_L . CL може відноситись до ізотипу κ (каппа) або λ (лямбда). Терміни "константний домен" і "константна ділянка" використовуються в даному документі як взаємозамінні. Якщо не вказано інше, нумерація амінокислотних залишків в константній ділянці відповідає індексу EU, як описано в Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5 вид. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991). Імуноглобулін може походити з будь-якого із загальновідомих ізотипів, включаючи в себе без обмеження IgA, секреторний IgA, IgG і IgM. Підкласи IgG також добре відомі фахівцям у даній галузі техніки і включають в себе без обмеження IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4 людини. "Ізотипів" відноситься до класу або підкласу антитіл (наприклад, IgM або IgG1), який кодується генами константної ділянки важкого ланцюга.

Термін "варіабельна ділянка" або "варіабельний домен" відноситься до домену важкого або легкого ланцюга антитіла, який бере участь у зв'язуванні антитіла з антигеном. Варіабельні ділянки важкого ланцюга і легкого ланцюга (V_H і V_L , відповідно) нативного антитіла можна додатково поділити на ділянки гіперваріабельності (або гіперваріабельні ділянки, які можуть бути гіперваріабельними за послідовністю і/або за формою структурно визначений петель), які також мають назву ділянки, що визначають комплементарність (CDR), які пере межовані з ділянками, які є більш консервативними, званими каркасними ділянками (FR). Терміни "ділянки, що визначають комплементарність" та "CDR", синонімічні "гіперваріабельним ділянкам" або "HVR", відомі в даній галузі техніки для позначення несуміжних послідовностей амінокислот у варіабельних ділянках антитіла, які надають антигенну специфічність і/або афінність зв'язування. Загалом, існує три CDR в кожній варіабельній ділянці важкого ланцюга (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) та три CDR в кожній варіабельній ділянці легкого ланцюга (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). "Каркасні ділянки" та "FR" відомі в даній галузі техніки як ті, що підпадають до не-CDR частинам варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів. Як правило, є чотири FR в кожній варіабельній ділянці повнорозмірного важкого ланцюга (FR-H1, FR-H2, FR-H3 і FR-H4) і чотири FR в кожній варіабельній ділянці повнорозмірного легкого ланцюга (FR-L1, FR-L2, FR-L3 і FR-L4). У середині кожної V_H і V_L три CDR і чотири FR, як правило, розташовані від аміно-кінця до карбокси-кінця в такому порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (див. також Chothia and Lesk J. Mot. Biol., 195, 901-917 (1987)).

Термін "антитіло" (Ab) в контексті даного винаходу відноситься до молекули імуноглобуліну, фрагменту молекули імуноглобуліну або похідного будь-якого з них, які мають здатність специфічно зв'язуватися з антигеном в типових фізіологічних умовах з періодом напівжиття, що становить значні періоди часу, такі як щонайменше приблизно 30 хв, щонайменше приблизно 45 хв, щонайменше приблизно одну годину (год.), щонайменше приблизно 2 години, щонайменше приблизно 4 години, щонайменше приблизно 8 годин, щонайменше приблизно 12 годин, приблизно 24 години або більше, приблизно 48 годин або більше, приблизно три, чотири, п'ять, шість, сім або більше днів і т.д. або будь-який інший відповідний функціонально визначений період (наприклад, час, достатній для індукції, стимулювання, посилення і/або модуляції фізіологічного відповіді, пов'язаної зі зв'язуванням антитіла з антигеном, і/або час, достатній для того, щоб антитіло задіяло ефекторну активність). Варіабельні ділянки важкого і легкого ланцюгів молекули імуноглобуліну містять зв'язуючий домен, який взаємодіє з антигеном. Константні ділянки антитіла (Ab) можуть опосередковувати зв'язування імуноглобуліну з тканинами або факторами господаря, включаючи в себе різні клітини імунної системи (такі як ефекторні клітини) і компоненти системи комплементу, такі як C1q, перший компонент в класичному шляху активації комплементу. Антитіло також може бути біспецифічним антитілом, діатілом, мультиспецифічним антитілом або подібною молекулою.

Використовуваний в даному документі термін "моноклональне антитіло" відноситься до препарату молекул антитіл, які рекомбінантно продукуються з однією первинною амінокислотою послідовністю. Композиція моноклонального антитіла демонструє єдину специфічність зв'язування і афінність до конкретного епітопа. Відповідно, термін "моноклональне антитіло людини" відноситься до антитіл, які виявляють єдину специфічність зв'язування, які містять варіабельні і константні ділянки, що походять з послідовностей імуноглобулінів зародкової лінії людини. Моноклональні антитіла людини можна отримати за допомогою гібридоми, яка включає в себе В-клітину, отриману від трансгенної або трансхромосомної тварини, яка не є людиною, такої як трансгенна миша, з геномом, що містить трансгени важкого ланцюга і трансген легкого ланцюга людини, злитий з іморталізованою клітиною.

"Виділене антитіло" відноситься до антитіла, яке по суті не містить інших антитіл, що мають іншу антигенну специфічність (наприклад, виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з TF, по суті не містить антитіл, які специфічно зв'язуються з антигенами, відмінними від TF). Однак виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з TF, може характеризуватися перехресною реактивністю з іншими антигенами, такими як молекули TF від іншого виду. Більш того, виділене антитіло може по суті не містити іншого клітинного матеріалу і/або хімічних речовин. Відповідно до одного варіанту здійснення виділене антитіло включає в себе кон'югат антитіла, прикріплений до іншого засобу (наприклад, низькомолекулярного лікарського засобу). Відповідно до деяких варіантів здійснення виділене антитіло до TF включає в себе кон'югат антитіла до TF з низькомолекулярним лікарським засобом

(наприклад, MMAE або MMAF).

"Антитіло людини" (HuMAb) відноситься до антитіла, що характеризується варіабельними ділянками, в яких як FR, так і CDR походять з послідовностей імунoglobуліну зародкової лінії людини. Крім того, якщо антитіло містить константну ділянку, константна ділянка також походить з послідовностей імунoglobуліну зародкової лінії людини. Антитіла людини відповідно до даного розкриття можуть включати в себе амінокислотні залишки, які не кодуються послідовностями імунoglobуліну зародкової лінії людини (наприклад, мутації, введені випадковим або сайт-специфічним мутагенезом *in vitro* або соматичною мутацією *in vivo*). Однак не передбачено, що термін "антитіло людини", який використовується в даному документі, включає в себе антитіла, в яких послідовності CDR, що походять з зародкової лінії іншого виду ссавців, такого як миша, були прищеплені на каркасні послідовності людини. Терміни "антитіла людини" і "повністю людські антитіла" використовуються як синоніми.

Використовуваний в даному документі термін "гуманізоване антитіло" відноситься до генетично сконструйованого антитіла, яке не відноситься до людини, що містить константні домени антитіла людини і варіабельні домени, що не відносяться до людини, модифіковані для забезпечення високого рівня гомології послідовностей з варіабельними доменами людини. Це може бути досягнуто шляхом пересадки шести ділянок, які визначають компліментарність (CDR) антитіл, які не відносяться до людини, які разом утворюють сайт зв'язування антигену, на гомологічну людську акцепторну каркасну ділянку (FR) (див. WO92/22653 і EP0629240). Щоб повністю відновити афінність зв'язування і специфічність вихідного антитіла, може знадобитися заміна каркасних залишків вихідного антитіла (тобто антитіла, що не відноситься до людини) в каркасних ділянках людини (зворотні мутації). Моделювання структурної гомології може допомогти ідентифікувати амінокислотні залишки в каркасних ділянках, які важливі для зв'язуючих властивостей антитіла. Таким чином, гуманізоване антитіло може містити послідовності CDR, які не відносяться до людини, в першу чергу каркасні ділянки людини, які необов'язково містять одну або більше зворотних мутацій амінокислот в амінокислотній послідовності, що не відноситься до людини, і повністю людські константні ділянки. Необов'язково, додаткові модифікації амінокислот, які не обов'язково є зворотними мутаціями, можуть бути застосовані для отримання гуманізованого антитіла з кращими характеристиками, такими як афінність і біохімічні властивості.

Використовуваний в даному документі термін "химерне антитіло" відноситься до антитіла, в якому варіабельна ділянка походить з видів, що не відносяться до людини (наприклад, від гризунів), а константна ділянка походить з іншого виду, такого як людина. Химерні антитіла можна отримати за допомогою конструювання антитіл. "Конструювання антитіл" - це термін, який використовується в цілому для різних видів модифікацій антитіл, і який є процесом, добре відомим фахівцям. Зокрема, химерне антитіло можна отримати з використанням стандартних технік ДНК, як описано в Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким чином, химерне антитіло може являти собою генетично або ферментативно сконструйоване рекомбінантне антитіло. Спеціаліст володіє знаннями про створення химерного антитіла, і, таким чином, отримання химерного антитіла відповідно до даного винаходу може бути виконано іншими способами, крім описаних в даному документі. Химерні моноклональні антитіла для терапевтичного застосування розроблені для зниження імуногенності антитіл. Як правило, вони можуть містити варіабельні ділянки, які не відносяться до людини (наприклад, мишачі), які є специфічними для антигену, що представляє інтерес, і константні домени важкого і легкого ланцюгів антитіла людини. Терміни "варіабельна ділянка" або "варіабельні домени", використовувані в контексті химерних антитіл, відносяться до ділянки, яка включає в себе CDR і каркасні ділянки як важкого, так і легкого ланцюгів імунoglobуліну.

"Антиантигенне антитіло" відноситься до антитіла, яке зв'язується з антигеном. Наприклад, антитіло до TF є антитілом, яке зв'язується з антигеном TF.

"Антигензв'язуюча частина" або "антигензв'язуючий фрагмент" антитіла відноситься до одного або більше фрагментів антитіла, які зберігають здатність специфічно зв'язуватися з антигеном, зв'язаним з цілим антитілом. Приклади фрагментів антитіл (наприклад, антигензв'язуючий фрагмент) включають в себе без обмеження: Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; діатіла; лінійні антитіла; молекули одноланцюгових антитіл (наприклад, scFv); і мультиспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіл. Розщеплення антитіл папаїном дає два ідентичних антигензв'язуючих фрагмента, які називаються "Fab"-фрагменти, кожен з одним антигензв'язуючим сайтом, і залишковий "Fc"-фрагмент, назва якого відображає його здатність легко кристалізуватися. Обробка пепсином дає фрагмент F(ab')₂, який містить два антигензв'язуючих сайти і все ще здатний перехресно зв'язувати антиген.

"Відсоток (%) ідентичності послідовності" по відношенню до еталонної поліпептидної послідовності визначають як відсоток амінокислотних залишків в послідовності-кандидаті, які є ідентичними амінокислотним залишкам в еталонній поліпептидній послідовності, після вирівнювання послідовностей і введення пропусків, якщо необхідно, для досягнення максимального відсотка

ідентичності послідовностей і без урахування будь-яких консервативних заміни як частини ідентичності послідовностей. Вирівнювання для цілей визначення відсотка ідентичності амінокислотної послідовності може бути досягнуто різними способами, які відомі фахівцям в даній галузі техніки, наприклад, з використанням загальнодоступного комп'ютерного програмного забезпечення, такого як програмне забезпечення BLAST, BLAST-2, ALIGN або Megalign (DNASTAR). Фахівці в даній галузі техніки можуть визначити відповідні параметри для вирівнювання послідовностей, включаючи в себе будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального вирівнювання по всій довжині порівнюваних послідовностей. Наприклад, % ідентичності послідовності даної амінокислотної послідовності А по відношенню, з або проти даної амінокислотної послідовності В (яка альтернативно може бути сформульована як дана амінокислотна послідовність А, яка характеризується або містить визначений % ідентичності послідовності по відношенню, з або проти даної амінокислотної послідовності В) розраховують таким чином:

$$100 \times \text{дріб } X/Y$$

де Х являє собою кількість амінокислотних залишків, оцінених як ідентичні збіги по послідовності в цій програмі при вирівнюванні А і В, і де Y являє собою загальну кількість амінокислотних залишків в В. Зрозуміло, що якщо довжина амінокислотної послідовності А не дорівнює довжині амінокислотної послідовності В, % ідентичності послідовностей А по відношенню до В не дорівнюватиме % ідентичності послідовностей В по відношенню до А.

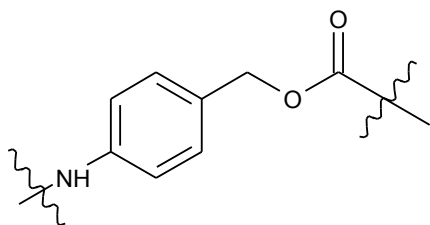
Використовувані в даному документі терміни "зв'язування", "зв'язує" або "специфічно зв'язує" в контексті зв'язування антитіла з попередньо визначеним антигеном, як правило, є зв'язування з афінністю, що відповідає K_D , що становить близько 10^{-6} М або менше, наприклад, 10^{-7} М або менше, наприклад, близько 10^{-8} М або менше, такого як близько 10^{-9} М або менше, близько 10^{-10} М або менше, або близько 10^{-11} М або навіть менше, при визначенні, наприклад, за допомогою технології біошарової інтерферометрії (BLI) в приладі Octet HTX з використанням антитіла в якості ліганду і антигену в якості аналіту, і де антитіло зв'язується з попередньо визначеним антигеном з афінністю, що відповідає K_D , яка щонайменше в десять разів нижче, наприклад, щонайменше в 100 разів нижче, наприклад, щонайменше, в 1000 разів нижче, наприклад, щонайменше, в 10000 разів нижче, наприклад, щонайменше, в 100000 разів нижче, ніж його K_D зв'язування з неспецифічним антигеном (наприклад, BSA, казеїном), відмінним від попередньо визначеного антигену або близькоспорідненого антигену. Кількість, при якій K_D зв'язування є нижче, залежить від K_D антитіла, так що, коли K_D антитіла дуже низька, то кількість, при якій K_D зв'язування з антигеном нижче, ніж K_D зв'язування з неспецифічним антигеном, може бути як мінімум 10000-кратною (тобто антитіло є високоспецифічним).

Використовуваний в даному документі термін " K_D " (М) відноситься до константи рівноваги дисоціації конкретної взаємодії антитіло-антиген. Використовуваний в даному документі термін "афінність" і K_D обернено пропорційні, тобто мається на увазі, що більш висока афінність позначає нижчу K_D , і, як мається на увазі, більш низька афінність позначає вищу K_D .

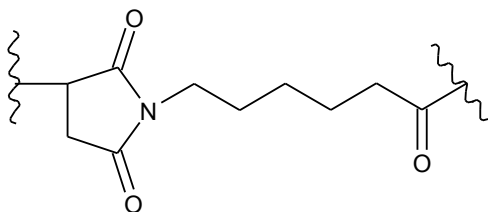
Термін "ADC" відноситься до кон'югату антитіла з лікарським засобом, який в контексті даного винаходу відноситься до антитіла до TF, яке зв'язане з фрагментом лікарського засобу (наприклад, MMAE або MMAF), як описано в даній заявці.

Абревіатури "vc" і "val-cit" відносяться до дипептиду валін-цитрулін.

Абревіатура "PAB" відноситься до саморозщеплюваного спейсера:



Абревіатура "MC" відноситься до "розтяжки" - малеїмідокапроїлу:



Термін "Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ" відноситься до антитіла, кон'югованого з лікарським засобом ММАЕ за допомогою лінкера МС-vc-РАВ.

"Засіб на основі платини" відноситься до молекули або композиції, що включає в себе молекулу, яка містить координаційний комплекс, що включає в себе хімічний елемент платину, і яка застосовується в якості хіміотерапевтичного лікарського засобу. Засоби на основі платини, як правило, діють шляхом пригнічення синтезу ДНК, а деякі мають алкілюючу активність. До засобів на основі платини відносяться ті, які в даний час використовують як частину схеми хіміотерапії, ті, які в даний час знаходяться в розробці, і ті, які можуть бути розроблені в майбутньому.

"Рак" відноситься до широкої групі різних захворювань, що характеризуються неконтрольованим ростом аномальних клітин в організмі. "Рак" або "ракова тканина" може включати в себе пухлину. Нерегульоване ділення і рост клітин призводить до утворення злоякісних пухлин, які проникають в сусідні тканини, а також можуть метастазувати у віддалені частини тіла через лімфатичну систему або кровоток. Після метастазування можна сказати, що дистальні пухлини "походять з" пухлини до метастазування. Наприклад, "пухлина, яка походить з" раку шийки матки, відноситься до пухлини, яка є результатом метастатичного раку шийки матки.

"Лікування" або "терапія" суб'єкта відноситься до будь-якого типу втручання або процесу, що виконується на суб'єкті або введення активного засобу суб'єкту з метою зворотного розвитку, полегшення, зменшення інтенсивності, пригнічення, уповільнення або запобігання виникненню, прогресування, розвитку, тяжкості або рецидиву симптому, ускладнення, стану або біохімічних показників, пов'язаних із захворюванням. Відповідно до деяких варіантів здійснення захворювання являє собою рак.

"Суб'єкт" включає в себе будь-яку людину або тварину, яка не є людиною. Термін "тварина, яка не є людиною" включає в себе без обмеження наступне: хребетні, такі як примати, які не є людиною, вівці, собаки і гризуни, такі як миші, щури та морські свинки. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт являє собою людину. Терміни "суб'єкт" і "пацієнт" і "індивідуум" використовуються в даному документі як взаємозамінні.

"Ефективна кількість", або "терапевтично ефективна кількість", або "терапевтично ефективна доза" лікарського засобу або терапевтичного засобу являє собою будь-яку кількість лікарського засобу, який при використанні окремо або в комбінації з іншим терапевтичним засобом захищає суб'єкта від виникнення захворювання або сприяє його регресії, про що свідчить зменшення тяжкості симптомів захворювання, збільшення частоти і тривалості безсимптомних періодів захворювання або запобігання порушенню функцій або інвалідності через захворювання. Здатність терапевтичного засобу сприяти регресії захворювання можна оцінити з використанням багатьох способів, відомих кваліфікованому практикуючому лікарю, наприклад, на суб'єктах-людях під час клінічних випробувань, в модельних системах на тваринах, що прогнозують ефективність у людей, чи шляхом аналізу активності засобу в аналізах *in vitro*.

Як приклад лікування пухлин терапевтично ефективна кількість протиракового засобу пригнічує рост клітин або пухлини щонайменше на близько 10 %, щонайменше на близько 20 %, щонайменше на близько 30 %, щонайменше на близько 40 %, щонайменше на близько 50 %, щонайменше на близько 60 %, щонайменше на близько 70 % або щонайменше на близько 80 %, щонайменше на близько 90 %, щонайменше на близько 95 %, щонайменше на близько 96 %, щонайменше на близько 97 %, щонайменше на близько 98 % або щонайменше на близько 99 % у суб'єкта(ів), який(і) отримав(ли) лікування (наприклад, одного або більше суб'єктів, які отримали лікування) в порівнянні з суб'єктом(ами), який(і) не отримав(ли) лікування (наприклад, одним або більше суб'єктами, які не отримали лікування). Відповідно до деяких варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість протиракового засобу пригнічує рост клітин або пухлини на 100 % у суб'єкта(ів), який(і) отримав(ли) лікування (наприклад, одного або більше суб'єктів, які отримали лікування) в порівнянні з суб'єктом(ами), який(і) не отримав(ли) лікування (наприклад, одним або більше суб'єктами, які не отримали лікування).

Відповідно до інших варіантів здійснення даного розкриття регресія пухлини може спостерігатися і тривати протягом періоду, що становить щонайменше приблизно 20 днів, щонайменше приблизно 30 днів, щонайменше приблизно 40 днів, щонайменше приблизно 50 днів або по меншій мірі приблизно 60 днів. Незважаючи на ці кінцеві вимірювання терапевтичної ефективності, оцінка імунотерапевтичних лікарських засобів також повинна враховувати "імуноопосередковані патерни відповіді".

Терапевтично ефективна кількість лікарського засобу (наприклад, кон'югату антитіла до ТF з лікарським засобом або засобу на основі платини) включає в себе "профілактично ефективну кількість", яка являє собою будь-яку кількість лікарського засобу, яка при введенні окремо або в комбінації з протираковим засобом суб'єкту з ризиком розвитку раку (наприклад, суб'єкт, що характеризується наявністю передракового стану) або страждає рецидивом раку, пригнічує розвиток

або рецидиву раку. Відповідно до деяких варіантів здійснення профілактично ефективна кількість повністю запобігає розвитку або рецидиву раку. "Пригнічення" розвитку або рецидиву раку означає або зменшення ймовірності розвитку або рецидиву раку, або повне запобігання розвитку або рецидиву раку.

Використовуваний в даному документі термін "субтерапевтична доза" означає дозу терапевтичної сполуки (наприклад, кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або засіб на основі платини), яка нижче, ніж звичайна або типова доза терапевтичної сполуки при введенні окремо для лікування гіперпроліферативного захворювання (наприклад, раку).

"Імуноопосередкований патерн відповіді" відноситься до патерну клінічної відповіді, що часто спостерігається у онкологічних пацієнтів, які отримують лікування за допомогою імунотерапевтичних засобів, які викликають протипухлинні ефекти, викликаючи специфічні щодо раку імунні відповіді або модифікуючи нативні імунні процеси. Цей патерн відповіді характеризується сприятливим терапевтичним ефектом, який слідує за початковим збільшенням пухлинного навантаження або появою нових осередків ураження, що при оцінці традиційних хімотерапевтичних засобів можна було б класифікувати як прогресування захворювання і було б синонімом лікувальної неефективності. Відповідно, для належної оцінки імунотерапевтичних засобів може знадобитися тривалий моніторинг ефектів цих засобів на цільове захворювання.

Як приклад, "протираковий засіб" стимулює регресію раку у суб'єкта. Відповідно до деяких варіантів здійснення терапевтично ефективна кількість лікарського засобу стимулює регресію раку до точки його усунення. "Стимулювання регресії раку" означає, що введення ефективної кількості лікарського засобу, окремо або в комбінації з протираковим засобом, приводить до зменшення росту або розміру пухлини, некрозу пухлини, зниження тяжкості щонайменше одного симптому захворювання, збільшення частоти і тривалості безсимптомних періодів захворювання або запобігання порушенню функцій або інвалідності через ураження в зв'язку з захворюванням. Крім того, терміни "ефективний" і "ефективність" стосовно до лікування включають в себе як фармакологічну ефективність, так і фізіологічну безпеку. Фармакологічна ефективність відноситься до здатності лікарського засобу стимулювати регресію раку у пацієнта. Фізіологічна безпека відноситься до рівня токсичності або інших небажаних фізіологічних ефектів на клітинному рівні, рівні органів і/або організму (небажані ефекти) в результаті введення лікарського засобу.

"Стійка відповідь" відноситься до стійкого ефекту на зниження росту пухлини після припинення лікування. Наприклад, розмір пухлини може залишатися таким же або меншим у порівнянні з розміром на початку фази введення. Відповідно до деяких варіантів здійснення стійка відповідь характеризується тривалістю, щонайменше такою ж, як тривалість лікування або щонайменше в 1,5, 2,0, 2,5 або 3 рази довше, ніж тривалість лікування.

Використовуваний в даному документі термін "повна відповідь" або "CR" відноситься до зникнення всіх цільових осередків ураження; "часткова відповідь" або "PR" відноситься до зменшення суми найдовших діаметрів (SLD) цільових осередків ураження щонайменше на 30 %, приймаючи в якості еталону вихідний SLD; і "стабільне захворювання" або "SD" не відноситься ні до достатнього зменшення цільових осередків ураження, щоб кваліфікуватися як PR, ні до достатнього збільшення, щоб кваліфікуватися як PD, приймаючи в якості еталону найменший SLD з моменту початку лікування.

Використовуваний в даному документі термін "виживаність без прогресування" або "PFS" відноситься до тривалості часу протягом і після лікування, протягом якого захворювання, яке лікують (наприклад, рак), не погіршується. Виживаність без прогресування може включати в себе період часу, протягом якого пацієнти відчували повну або часткову відповідь, а також період часу, протягом якого пацієнти переживали стабільне захворювання.

Використовуваний в даному документі термін "частота загальної відповіді" або "ORR" відноситься до суми частоти повної відповіді (CR) і частоти часткової відповіді (PR).

Використовуваний в даному документі термін "загальна виживаність" або "OS" відноситься до відсотку індивідумів в групі, які, ймовірно, будуть живі після певного періоду часу.

Використовуваний в даному документі термін "доза на основі маси тіла" означає, що доза, що вводиться суб'єкту, розраховується на основі маси тіла суб'єкта. Наприклад, коли суб'єкту з масою тіла 60 кг потрібно 2,0 мг/кг засобу на основі платини або кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, можна розрахувати і використовувати відповідну кількість засобу на основі платини або кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом (тобто 120 мг) для введення зазначеному суб'єкту.

Використання терміну "фіксована доза" по відношенню до способу відповідно до даного розкриття означає, що суб'єкту вводять два або більше різних засобів (наприклад, засіб на основі платини і кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом) в певних (фіксованих) співвідношеннях один до одного. Відповідно до деяких варіантів здійснення фіксована доза заснована на кількості (наприклад, мг) засобів. Відповідно до визначених варіантів здійснення фіксована доза заснована на концентрації (наприклад, мг/мл) засобів. Наприклад, співвідношення 3:1 засобу на основі платини до кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, що вводиться суб'єкту, може означати, що суб'єкту вводять близько 240 мг засобу на основі платини і близько 80 мг кон'югату антитіла до TF з лікарським

засобом або близько 3 мг/мл засобу на основі платини і близько 1 мг/мл кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом.

Використання терміну "постійна доза" по відношенню до способів і дозувань відповідно до даного розкриття означає дозу, яку вводять суб'єкту без урахування маси тіла або площі поверхні тіла (BSA) суб'єкта. Таким чином, постійна доза передбачена не у вигляді дози в мг/кг, а у вигляді абсолютної кількості засобу (наприклад, кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом та/або засобу на основі платини). Наприклад, суб'єкт з масою тіла 60 кг і суб'єкт з масою тіла 100 кг отримуватимуть однакову дозу антитіла або кон'югату антитіла з лікарським засобом (наприклад, 240 мг кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або, наприклад, 750 мг засобу на основі платини).

Фраза "фармацевтично прийнятний" вказує на те, що речовина або композиція повинні бути хімічно і/або токсикологічно сумісними з іншими інгредієнтами, що складають склад, і/або з організмом ссавця, якого ними лікують.

Використовувана в даному документі фраза "фармацевтичні прийнятна сіль" відноситься до фармацевтично прийнятних органічних або неорганічних солей сполуки відповідно до даного винаходу. Приклади солей включають в себе без обмеження солі: сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, кислий цитрат, тартрат, олеат, танат, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронати, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (тобто 4,4'-метиле́н-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)), солі лужних металів (наприклад, натрію і калію), солі лужноземельних металів (наприклад, магнію) і солі амонію. Фармацевтично прийнятна сіль може мати на увазі включення іншої молекули, такої як іон ацетату, іон сукцинату або інший протиіон. Протиіон може являти собою будь-який органічний або неорганічний фрагмент, який стабілізує заряд вихідної сполуки. Крім того, фармацевтичні прийнятна сіль може містити в своїй структурі більш одного зарядженого атома. Випадки, коли кілька заряджених атомів є частиною фармацевтично прийнятної солі, можуть містити кілька протиіонів. Отже, фармацевтичні прийнятна сіль може містити один або більше заряджених атомів і/або один або більше протиіонів.

"Здійснення введення" або "введення" відноситься до фізичного введення терапевтичний засіб суб'єкту з використанням будь-якого з різних способів і систем доставки, відомих фахівцям у даній галузі техніки. Ілюстративні шляхи введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом та/або засобу на основі платини включають в себе наступне: внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, внутрішньочеревний, спінальний або інші парентеральні шляхи введення, наприклад, шляхом ін'єкції або інфузії (наприклад, внутрішньовенна інфузія). Використовувана в даному документі фраза "парентеральне введення" означає способи введення, відмінні від ентерального і місцевого, як правило, шляхом ін'єкції, і включає в себе без обмеження наступне: внутрішньовенна, внутрішньом'язова, внутрішньоартеріальна, інтратекальна, внутрішньолімфатична, внутрішньоосередкова, інтракапсулярна, інтраорбітальна, внутрішньосерцева, інтрадермальна, внутрішньочеревна, транстрахеальна, субкутикулярна, підшкірна, внутрішньосуглобова, субкапсулярна, субарахноїдальна, інтраспінальна, епідуральна і внутрішньогрудинна ін'єкція і інфузія, а також електропорація *in vivo*. Терапевтичний засіб можна вводити непарентеральним шляхом або перорально. Інші непарентеральні шляхи введення включають в себе місцевий, епідермальний або мукозальний шлях введення, наприклад інтраназально, вагінально, ректально, сублінгвально або місцево. Введення також можна виконати, наприклад, один раз, безліч разів і/або протягом одного або більш тривалих періодів.

Терміни "вихідний рівень" або "вихідне значення", які використовуються в даному документі як взаємозамінні, можуть відноситися до вимірювання або характеристики симптому перед введенням терапії (наприклад, кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, і/або засобу на основі платини, як описано в даному документі) або на початку введення терапії. Вихідне значення можна порівняти з еталонним значенням, щоб визначити зниження або поліпшення симптому розглянутого в даному документі захворювання, такого як TF-асоційоване захворювання, що розглядається в даному документі (наприклад, рак сечового міхура або рак шийки матки). Терміни "еталон" або "еталонне значення", які використовуються в даному документі як взаємозамінні, можуть відноситися до вимірювання або характеристики симптому після введення терапії (кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, і/або засобу на основі платини, як описано в даному документі). Еталонне значення можна вимірювати один або більше разів під час режиму введення доз або циклу лікування або після закінчення режиму введення доз або циклу лікування. "Еталонне значення" може являти собою абсолютне значення; відносне значення; значення, що характеризується верхньою і/або нижньою межею; діапазон значень; середнє значення; медіанне значення; середнє значення або значення в порівнянні з вихідним значенням.

Аналогічно, "вихідне значення" може являти собою абсолютне значення; відносне значення; значення, що характеризується верхньою і/або нижньою межею; діапазон значень; середнє значення; медіанне значення; середнє значення або значення в порівнянні з еталонним значенням. Еталонне

значення і/або вихідне значення можна отримати від одного індивідуума, від двох різних індивідуумів або від групи індивідуумів (наприклад, групи з двох, трьох, чотирьох, п'яти або більше індивідуумів).

Використовуваний в даному документі термін "монотерапія" означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або засіб на основі платини є єдиним протираковим засобом, що вводиться суб'єкту під час циклу лікування. Однак суб'єкту можна вводити інші терапевтичні засоби. Наприклад, під час періоду монотерапії можна вводити протизапальні засоби або інші засоби, що вводяться суб'єкту з раком для лікування симптомів, пов'язаних з раком, але не самого основного раку, включаючи в себе, наприклад, запалення, біль, втрату ваги і загальне нездужання.

Використовуваний в даному документі термін "небажане явище" (АЕ) являє собою будь-яку несприятливу і, як правило, ненавмисну або небажану ознаку (включаючи в себе аномальні лабораторні дані), симптом або захворювання, асоційовані із застосуванням медичного лікування. Медичне лікування може характеризуватися наявністю одного або більше асоційованих АЕ, і кожне АЕ може характеризуватися однаковим або різним рівнем тяжкості. Посилання на способи, здатні "змінити небажані явища", означає схему лікування, яка знижує частоту і/або тяжкість одного або більше АЕ, асоційованих з використанням іншої схеми лікування.

Використовуваний в даному документі термін "серйозне небажане явище" або "SAE" являє собою небажане явище, яке відповідає одному з таких критеріїв:

Є смертельним або небезпечним для життя (у визначенні серйозного небажаного явища "небезпечний для життя" відноситься до явища, при якому пацієнт піддавався ризику смерті під час явища; це не відноситься до явища, яке гіпотетично могло привести до смерті, якби воно було більш серйозним).

Приводить до постійної або значною інвалідності/непрацездатності.

Є вродженою аномалією/вродженим дефектом.

Є значимим з медичної точки зору, тобто визначається як явище, яке становить небезпеку для пацієнта або може вимагати медичного або хірургічного втручання для запобігання одного з перерахованих вище випадків. При прийнятті рішення про те, чи є АЕ "значущим з медичної точки зору", необхідно використовувати медичне і наукове судження.

Вимагає госпіталізації в стаціонар або продовження існуючої госпіталізації, за винятком наступного: 1) планове лікування або спостереження за основним захворюванням, не пов'язане з будь-яким погіршенням стану; 2) планове або попередньо заплановане лікування вже існуючого стану, який не пов'язаний з досліджуванним показанням і не погіршився з моменту підписання інформованої згоди; і 3) соціальні причини і тимчасова допомога при відсутності будь-якого погіршення загального стану пацієнта.

Використання альтернативи (наприклад, "або") слід розуміти як таке, що означає одну, обидві або будь-яку їх комбінацію з альтернатив. У контексті даного опису форми однини слід розуміти як ті, що підпадають під "один або більше" з будь-якого цитованого або перерахованого компонента.

Терміни "близько" ("приблизно") або "що містить по суті" відносяться до значення або складу, які перебувають в межах допустимого діапазону помилок для конкретного значення або складу, як визначено фахівцем у даній галузі техніки, що буде частково залежати від того, як вимірюється або визначається значення або склад, тобто обмеження системи вимірювання. Наприклад, "приблизно" або "що містить по суті" може означати в межах 1 або більше 1 стандартного відхилення відповідно до практики в даній галузі техніки. Альтернативно, "близько" ("приблизно") або "що містить по суті" може означати діапазон аж до 20 %. Крім того, особливо щодо біологічних систем або процесів, ці терміни можуть означати до порядку величин або до 5-кратного значення. Якщо в даній заявці і формулі винаходу представлені конкретні значення або склади, якщо не вказано інше, слід припускати, що значення "близько" ("приблизно") або "що містить по суті" знаходиться в межах допустимого діапазону помилок для цього конкретного значення або складу.

Терміни "один раз приблизно щотижня", "один раз приблизно кожні два тижні" або будь-які інші аналогічні терміни інтервалів між дозами, які використовуються в даному документі, означають приблизні числа. "Один раз приблизно щотижня" може включати в себе кожні сім днів $\pm$ один день, тобто кожні шість днів - кожні вісім днів. "Один раз приблизно кожні два тижні" може включати в себе кожні чотирнадцять днів $\pm$ два дні, тобто кожні дванадцять днів - кожні шістнадцять днів. "Один раз приблизно кожні три тижні" може включати в себе кожні двадцять один день $\pm$ три дні, тобто кожні вісімнадцять - кожні двадцять чотири дні. Подібні наближення застосовуються, наприклад, до наступного: один раз приблизно кожні чотири тижні, приблизно один раз кожні п'ять тижнів, приблизно один раз кожні шість тижнів і один раз приблизно кожні дванадцять тижнів. Відповідно до деяких варіантів здійснення інтервал між дозами, що становить один раз приблизно кожні шість тижнів або один раз приблизно кожні дванадцять тижнів, означає, що першу дозу можна вводити у будь-який день першого тижня, а потім наступну дозу можна вводити у будь-який день на шостому або дванадцятому тижні, відповідно. Відповідно до інших варіантів здійснення інтервал між дозами, що становить один раз приблизно кожні шість тижнів або один раз приблизно кожні дванадцять тижнів означає, що першу дозу вводять в певний день першого тижня (наприклад, понеділок), а потім

наступну дозу вводять в той же день шостого або дванадцятого тижня (тобто понеділок) відповідно.

Як описано в даному документі, будь-який діапазон концентрацій, відсотковий діапазон, діапазон співвідношень або цілочисельний діапазон слід розуміти як такий, що включає в себе значення будь-якого цілого числа в зазначеному діапазоні і, при необхідності, його частки (наприклад, одна десята і одна сота цілого числа), якщо не вказано інше.

Різні аспекти даного розкриття описані більш детально в наступних підрозділах.

II. Комбінована терапія

Даний винахід відноситься до кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом, які зв'язуються з TF, для застосування при лікуванні раку, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним. Відповідно до іншого аспекту даний винахід відноситься до засобу на основі платини для застосування при лікуванні раку, причому засіб на основі платини призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак являє собою рак сечового міхура. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак являє собою рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки (наприклад, рак шийки матки 3 стадії або рак шийки матки 4 стадії або метастатичний рак шийки матки). Відповідно до деяких варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт характеризується наявністю рецидивного, повторюваного і/або метастатичного раку шийки матки.

A. Антитіло до TF

Як правило, антитіла до TF відповідно до даного розкриття зв'язують TF, наприклад TF людини, і спричиняють цитостатичну та цитотоксичну дію на злоякісні клітини, такі як клітини раку сечового міхура або клітини раку шийки матки. Антитіла до TF відповідно до даного розкриття переважно є моноклональними і можуть бути мультиспецифічними, людськими, гуманізованими або химерними антитілами, одноланцюговими антитілами, фрагментами Fab, фрагментами F(ab'), фрагментами, що продукуються бібліотекою експресії Fab, і TF-зв'язуючими фрагментами будь-якого з перерахованих вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіла до TF відповідно до даного розкриття специфічно зв'язують TF. Молекули імуноглобуліну відповідно до даного розкриття можуть відноситися до будь-якого типу (наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA і IgY), класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) або підкласу молекули імуноглобуліну.

Відповідно до деяких варіантів здійснення даного винаходу антитіла до TF являють собою антигензв'язуючі фрагменти (наприклад, антигензв'язуючі фрагменти людини), як описано в даному документі, і включають в себе без обмеження Fab, Fab' і F(ab')₂, Fd, одноланцюгові Fv (scFv), одноланцюгові антитіла, зв'язані дисульфідним зв'язком Fv (sdFv) і фрагменти, що містять або домен V_L або V_H. Антигензв'язуючі фрагменти, включаючи в себе одноланцюгові антитіла, можуть містити варіабельну(і) ділянку(и) окремо або в комбінації з цілим або частиною такого: шарнірна ділянка, домени CH1, CH2, CH3 і CL. В дане розкриття також включені антигензв'язуючі фрагменти, що містять будь-яку комбінацію варіабельної(их) ділянки(ділянок) з шарнірної ділянкою, доменами CH1, CH2, CH3 і CL. Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіла до TF або їх антигензв'язуючі фрагменти являють собою антитіла до TF або їх антигензв'язуючі фрагменти людини, миші (наприклад, миші та щура), осла, вівці, кролика, кози, морської свинки, верблюда, коня або курки.

Антитіла до TF відповідно до даного розкриття можуть бути моноспецифічними, біспецифічними, триспецифічними або мати більшу мультиспецифічність. Мультиспецифічні антитіла можуть бути специфічними щодо різних епітопів TF або бути специфічними по відношенню як до TF, так і до гетерологічного білка. Див., наприклад, публікації згідно PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60 69; патенти США №№ 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547 1553.

Антитіла до TF відповідно до даного розкриття можна описати або охарактеризувати в термінах конкретних CDR, які вони містять. Точні межі амінокислотної послідовності даної CDR або FR можна легко визначити за допомогою будь-якої з ряду добре відомих систем, включаючи системи, описані Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5-е вид. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (система нумерації "Kabat"); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (система нумерації "Chothia"); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745." (система нумерації "Contact"); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (система нумерації "IMGT"); Honegger A and Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin

variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (система нумерації "Aho"); i Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (система нумерації "AbM"). Межі даної CDR можуть варіюватися в залежності від системи, що використовується для ідентифікації. Відповідно до деяких варіантів здійснення слід розуміти, що "CDR" або "ділянка, що визначає компліментарність" або окремі задані CDR (наприклад, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) даного антитіла або його ділянки (наприклад, його варіабельна ділянка) охоплює (або конкретну) CDR, як визначено відповідно до будь-якої з вищезазначених систем. Наприклад, якщо вказано, що конкретна CDR (наприклад, CDR-H3) містить амінокислотну послідовність відповідної CDR в даній амінокислотній послідовності ділянки V_H або V_L, мається на увазі, що така CDR характеризується послідовністю відповідної CDR (наприклад, CDR-H3) в межах варіабельної ділянки, як визначено відповідно до будь-якої з вищезазначених систем. Може бути вказана система для ідентифікації конкретної CDR або більше CDR, наприклад, CDR, як визначено відповідно до способу Kabat, Chothia, AbM або IMGT.

Нумерація амінокислотних залишків в послідовності CDR, передбачених в даному документі, відповідає системі нумерації IMGT, як описано в Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77. Послідовності CDR, передбачені в даному документі для антитіл до TF кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, відповідають способу IMGT, як описано у Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіла відповідно до даного розкриття містять одну або більше CDR антитіла 011. Див. міжнародні патентні публікації WO 2011/157741 і WO 2010/066803. Розкриття охоплює антитіло або його похідне, що містять варіабельний домен важкої або легкого ланцюга, причому вказаний варіабельний домен містить (а) набір з трьох CDR, причому вказаний набір CDR походить з моноклонального антитіла 011, і (b) набір з чотирьох каркасних ділянок, причому зазначений набір каркасних ділянок відрізняється від набору каркасних ділянок в моноклональному антитілі 011, і в якому вказане антитіло або його похідне зв'язується з TF. Відповідно до деяких варіантів здійснення вказане антитіло або його похідне специфічно зв'язується з TF. Відповідно до визначених варіантів здійснення антитіло до TF являє собою 011. Антитіло 011 також відомо як тизотумаб.

Відповідно до одного аспекту антитіла до TF, які конкурують з тизотумабом за зв'язування з TF, також передбачені в даному документі. Антитіла до TF, які зв'язуються з тим же епітопом, що і тизотумаб, також передбачені в даному документі.

Відповідно до одного аспекту в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 послідовностей CDR тизотумабу.

Відповідно до одного аспекту в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне: (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:2, і (iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:3; і/або причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне: (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:5, і (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до TF визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

Антитіло до TF, описане в даному документі, може містити будь-яку відповідну каркасну послідовність варіабельного домену, за умови, що антитіло зберігає здатність зв'язуватися з TF (наприклад, TF людини). Використовувані в даному документі каркасні ділянки важкого ланцюга позначені "HC-FR1-FR4", і каркасні ділянки легкого ланцюга позначені "LC-FR1-FR4". Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF містить каркасну послідовність варіабельного домену важкого ланцюга згідно SEQ ID NO:9, 10, 11 і 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 і HC-FR4, відповідно). Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF містить каркасну послідовність варіабельного домену легкого ланцюга згідно SEQ ID NO:13, 14, 15 і 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 і LC-FR4, відповідно).

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіл до TF, описаних у даному документі, варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYTDSVKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:7), і варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність DIQMTQSPPSLSASAGDRVITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіл до TF, описаних у даному документі, послідовності CDR важкого ланцюга містять наступне:

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)); і

c) CDR-H3 (ARSPWGYLDS (SEQ ID NO:3)).

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіл до TF, описаних у даному документі, послідовності FR важкого ланцюга містять наступне:

a) HC-FR1 (EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));

b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));

c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); i

d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)).

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіл до TF, описаних у даному документі, послідовності CDR легкого ланцюга містять наступне:

a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4));

b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); i

c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)).

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіл до TF, описаних у даному документі, послідовності FR легкого ланцюга містять наступне:

a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRAS (SEQ ID NO:13));

b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));

c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); i

d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

Відповідно до деяких варіантів здійснення в даному документі передбачено антитіло до TF, яке зв'язується з TF (наприклад, TF людини), причому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому антитіло містить наступне:

(a) варіабельний домен важкого ланцюга, що містить наступне:

(1) HC-FR1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:9;

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

(3) HC-FR2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:10;

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

(5) HC-FR3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:11;

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

(7) HC-FR4, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:12,

i/або

(b) варіабельний домен легкого ланцюга, що містить наступне:

(1) LC-FR1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:13;

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

(3) LC-FR2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:14;

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

(5) LC-FR3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:15;

(6) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6; i

(7) LC-FR4, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:16.

Відповідно до одного аспекту в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7 або яке містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8. Відповідно до одного аспекту в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7 і яке містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

Відповідно до деяких варіантів здійснення в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка характеризується щонайменше 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичності послідовності по відношенню до амінокислотної послідовності згідно SEQ ID NO:7. Відповідно до визначених варіантів здійснення варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка характеризується щонайменше 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичності послідовності по відношенню до амінокислотної послідовності згідно SEQ ID NO:7, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції по відношенню до еталонної послідовності і зберігає здатність зв'язуватися з TF (наприклад, TF людини). Відповідно до визначених варіантів здійснення всього від 1 до 10 амінокислот були замінені, вставлені i/або видалені в SEQ ID NO:7. Відповідно до визначених варіантів здійснення заміни, вставки або делеції (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот) відбуваються в ділянках за межами CDR (тобто в FR). Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга згідно SEQ ID NO:7, включаючи в себе посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Відповідно до конкретного варіанту здійснення варіабельний домен важкого ланцюга містить одну, дві або три CDR, вибрані з наступного: (a) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2, що

містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:2, і (с) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:3.

Відповідно до деяких варіантів здійснення в даному документі передбачено антитіло до TF, яке містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка характеризується щонайменше 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичності послідовності по відношенню до амінокислотної послідовності згідно SEQ ID NO:8. Відповідно до визначених варіантів здійснення варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка характеризується щонайменше 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичності послідовності по відношенню до амінокислотної послідовності згідно SEQ ID NO:8, містить заміни (наприклад, консервативні заміни), вставки або делеції по відношенню до еталонної послідовності і зберігає здатність зв'язуватися з TF (наприклад, TF людини). Відповідно до визначених варіантів здійснення всього від 1 до 10 амінокислот були замінені, вставлені і/або видалені в SEQ ID NO:8. Відповідно до визначених варіантів здійснення заміни, вставки або делеції (наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот) відбуваються в ділянках за межами CDR (тобто в FR). Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF містить послідовність варіабельного домену легкого ланцюга згідно SEQ ID NO:8, включаючи в себе посттрансляційні модифікації цієї послідовності. Відповідно до конкретного варіанту здійснення варіабельний домен легкого ланцюга містить одну, дві або три CDR, вибрані з наступного: (а) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:5, і (с) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF містить варіабельний домен важкого ланцюга, як у будь-якому з варіантів здійснення, зазначених вище, і варіабельний домен легкого ланцюга, як у будь-якому з варіантів здійснення, зазначених вище. Відповідно до одного варіанту здійснення антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга згідно SEQ ID NO:7 і послідовність варіабельного домену легкого ланцюга згідно SEQ ID NO:8, включаючи в себе посттрансляційні модифікації цих послідовностей.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом містить наступне: i) CDR1 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 1, CDR2 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 2, CDR3 важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 3; і ii) CDR1 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 4, CDR2 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 5, і CDR3 легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 6, причому CDR антитіла до TF визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом містить наступне: i) амінокислотна послідовність, яка характеризується щонайменше 85 % ідентичності послідовності по відношенню до варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 7, і ii) амінокислотна послідовність, яка характеризується щонайменше 85 % ідентичності послідовності по відношенню до варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO: 8.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло.

Відповідно до деяких варіантів здійснення антитіло до TF кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом являє собою тизотумаб, який також відомий як антитіло 011, як описано в міжнародних патентних публікаціях WO 2011/157741 і WO 2010/066803.

Антитіла до TF відповідно до даного винаходу також можна описати або визначити в термінах їх афінності зв'язування з TF (наприклад, TF людини). Переважні афінності зв'язування включають в себе афінності зв'язування з константою дисоціації або K_d , що становить менше ніж 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M або 10^{-15} M.

Існує п'ять класів імуноглобулінів: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM, з важкими ланцюгами, позначеними α , δ , ϵ , γ і μ , відповідно. Класи γ і α далі діляться на підкласи, наприклад, люди експресують наступні підкласи: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2. Антитіла IgG1 можуть існувати в безлічі поліморфних варіантів, званих алотипи (розглянуто в Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7), кожний з яких підходить для застосування відповідно до деяких з варіантів здійснення, описаних в даному документі. Часто зустрічаються алотипні варіанти в людських популяціях позначаються буквами a, f, n, z або їх комбінаціями. Відповідно до будь-яких з варіантів здійснення даного винаходу антитіло може містити Fc-ділянку важкого ланцюга, що містить Fc-ділянку IgG людини. Відповідно до додаткових варіантів здійснення Fc-ділянка IgG людини містить IgG1 людини.

Антитіла також включають в себе похідні, які модифіковані, тобто шляхом ковалентного

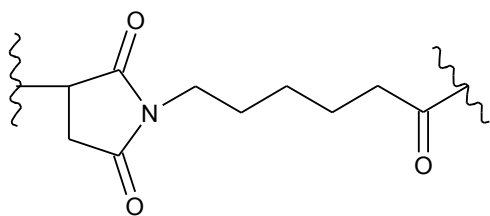
приєднання будь-якого типу молекули до антитіла, так що ковалентне приєднання не перешкоджає зв'язуванню антитіла з TF або надання цитостатичної або цитотоксичної дії на клітини HD. Наприклад, але не в якості обмеження, похідні антитіла включають в себе антитіла, які були модифіковані, наприклад, за допомогою глікозилювання, ацетилювання, пегілювання, фосфілювання, амідуювання, дериватизації відомими захисними/блокуючими групами, протеолітичного розщеплення, зв'язування з клітинним лігандом або іншим білком і т.д. Будь-яку з численних хімічних модифікацій можна провести за допомогою відомих технік, включаючи в себе без обмеження специфічне хімічне розщеплення, ацетилювання, формілювання, метаболічний синтез тунікаміцину і т.д. Крім того, похідне може містити одну або більше неklasичних амінокислот.

В. Структура кон'югату антитіла з лікарським засобом

Відповідно до деяких аспектів кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, описані в даному документі, містять лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом, як описано в даному документі, і цитостатичним або цитотоксичним лікарським засобом. Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер являє собою нерозщеплюваний лінкер. Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер являє собою розщеплюваний лінкер.

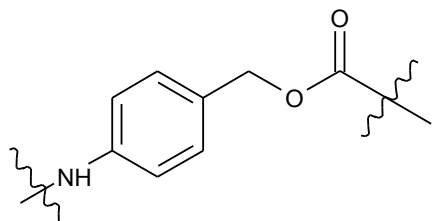
Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер, що містить малеїмідокапроїл (MC), дипептид валін-цитрулін (vc) і п-амінобензилкарбамат (PAB). Відповідно до деяких варіантів здійснення розщеплюваний пептидний лінкер характеризується наступною формулою: MC-vc-PAB-, де:

а) MC являє собою:



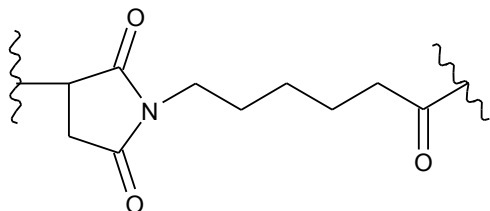
б) vc являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер, що містить малеїмідокапроїл (MC). Відповідно до деяких варіантів здійснення розщеплюваний пептидний лінкер характеризується наступною формулою: MC-, де:

а) MC являє собою:

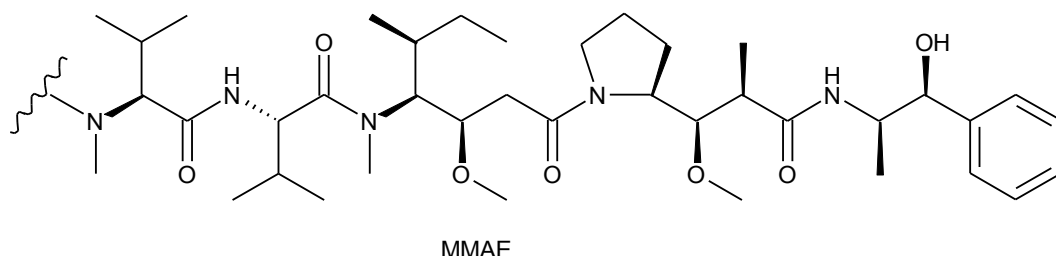


Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента, отриманих шляхом часткового або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента. Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента, отриманих шляхом часткового відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента. Відповідно до деяких варіантів здійснення лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента, отриманих шляхом

повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

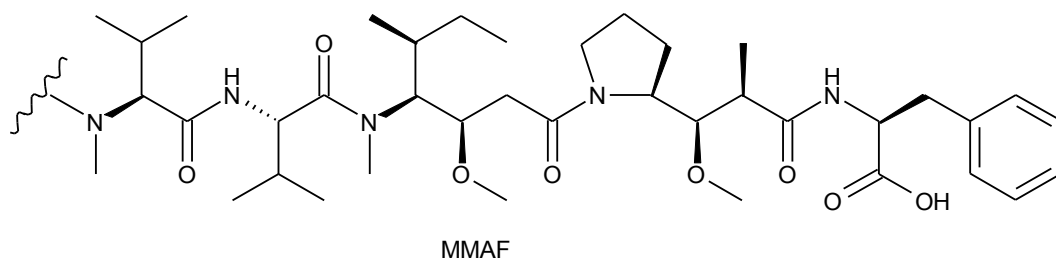
Відповідно до деяких аспектів кон'югати антитіла до TF з лікарським засобом, описані в даному документі, містять лінкер, як описано в даному документі, між антитілом до TF або його антигензв'язуючим фрагментом, як описано в даному документі, і цитостатичним або цитотоксичним лікарським засобом. Було показано, що ауристатини перешкоджають динаміці мікротрубочок, гідролізу GTP і ядерному та клітинному діленню (див. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) і характеризуються протираковою (див. патент США № 5663149) і протигрибковою активністю (див. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Наприклад, ауристатин Е може взаємодіяти з пара-ацетилбензойною кислотою або бензоїлвалеріановою кислотою з утворенням АЕВ і АЕВВ, відповідно. Інші типові похідні ауристатину включають в себе АРР, MMAF (монометилауристатин F) і MMAE (монометилауристатин Е). Відповідні ауристатини і аналоги, похідні і пролікарські засоби ауристатину, а також відповідні лінкери для кон'югації ауристатинів з антитілами, описані, наприклад, в патентах США №№ 5635483, 5780588 і 6214345 і міжнародних патентних публікаціях WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 і WO205082023. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом, описаних в даному документі, цитостатичний або цитотоксичний лікарський засіб являє собою ауристатин або його функціональний аналог (наприклад, його функціональний пептид) або його функціональне похідне. Відповідно до деяких варіантів здійснення ауристатин являє собою монометилауристатин або його функціональний аналог (наприклад, його функціональний пептид) або його функціональне похідне.

Відповідно до одного варіанту здійснення ауристатин являє собою монометилауристатин Е (MMAE):



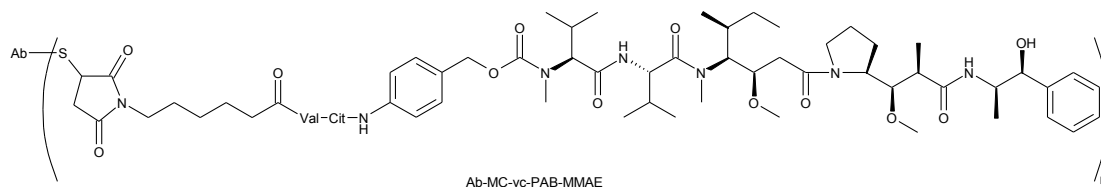
де хвилястою лінією позначено місце прикріплення для лінкера.

Відповідно до одного варіанту здійснення ауристатин являє собою монометилауристатин F (MMAF):



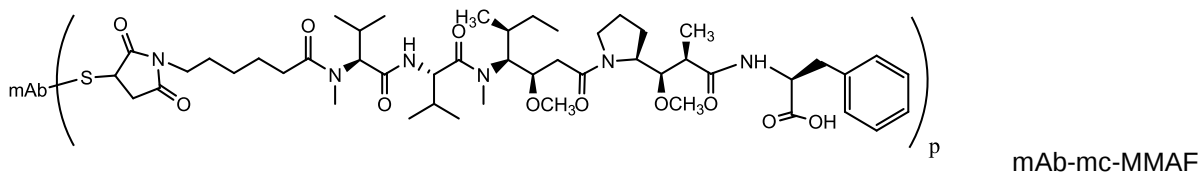
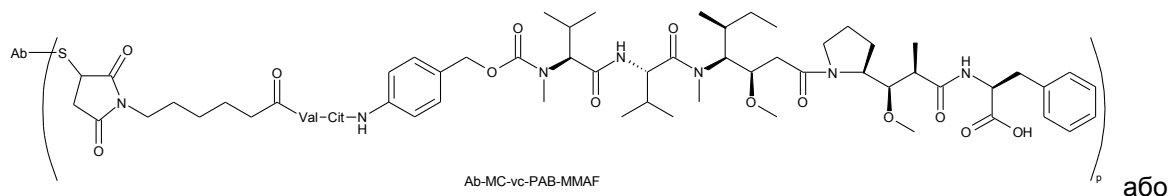
де хвилястою лінією позначено місце прикріплення для лінкера.

Відповідно до одного варіанту здійснення розщеплюваний пептидний лінкер характеризується наступною формулою: MC-vc-PAB-, і прикріплений до MMAE. Отриманий лінкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAE також позначається vcMMAE. Фрагмент лінкер-лікарський засіб vcMMAE і способи кон'югування розкриті в документах WO2004010957, US7659241, US7829531 і US7851437. Коли vcMMAE прикріплений до антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в даному документі, отримана структура являє собою:



де p позначає число від 1 до 8, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, наприклад, p може становити 3-5, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Відповідно до одного варіанту здійснення середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4. Відповідно до деяких варіантів здійснення p вимірюють за допомогою хроматографії з гідрофобною взаємодією (HIC), наприклад, шляхом розподілу навантажених лікарським засобом видів на основі зростаючої гідрофобності, при цьому найменш гідрофобна, некон'югована форма елює першою, і найбільш гідрофобна, форма з 8 молекулами лікарського засобу, елює останньою, а відсоток площі піку представляє відносний розподіл певних видів кон'югату антитіла з лікарським засобом, навантажених лікарським засобом. Див. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Відповідно до деяких варіантів здійснення p вимірюють за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (ОФ-ВЕРХ), наприклад, спочатку виконуючи реакцію відновлення для повної дисоціації важкого і легкого ланцюгів ADC, потім розділяючи легкий і важкий ланцюги та їх відповідні навантажені лікарським засобом форми на колонці RP, де відсотковий пік є результатом інтеграції піків легкого ланцюга і важкого ланцюга, в поєднанні із призначеним лікарським навантаженням для кожного піку, що використовують для розрахунку середньозваженого співвідношення лікарського засобу до антитіла. Див. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

Відповідно до одного варіанту здійснення розщеплюваний пептидний лінкер характеризується наступною формулою: MC-vc-PAB-, і прикріплений до MMAF. Отриманий лінкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAF також позначається vcMMAF. Відповідно до іншого варіанту здійснення нерозщеплюваний лінкер MC прикріплений до MMAF. Отриманий лінкер-ауристатин MC-MMAF також позначається mcMMAF. Обидва фрагмента лінкер-лікарський засіб vcMMAF і mcMMAF і способи кон'югування розкриті в документах WO2005081711 і US7498298. Коли vcMMAF або mcMMAF прикріплений до антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в даному документі, отримана структура являє собою:



де p позначає число від 1 до 8, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, наприклад, p може становити 3-5, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF і Ab або mAb означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Відповідно до одного варіанту здійснення середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4. Відповідно до деяких варіантів здійснення p вимірюють за допомогою хроматографії з гідрофобною взаємодією (HIC), наприклад, шляхом розподілу навантажених лікарським засобом видів на основі зростаючої гідрофобності, при цьому найменш гідрофобна, некон'югована форма елює першою, і найбільш гідрофобна, форма з 8 молекулами лікарського засобу, елює останньою, а відсоток площі піку представляє відносний розподіл певних видів кон'югату антитіла з лікарським засобом, навантажених лікарським засобом. Див. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Відповідно до деяких варіантів здійснення p вимірюють за

допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії з оберненою фазою (ОФ-ВЕРХ), наприклад, спочатку виконуючи реакцію відновлення для повної дисоціації важкого і легкого ланцюгів ADC, потім розділяючи легкий і важкий ланцюги та їх відповідні навантажені лікарським засобом форми на колонці RP, де відсотковий пік є результатом інтеграції піків легкого ланцюга і важкого ланцюга, в поєднанні із призначеним лікарським навантаженням для кожного піку, що використовують для розрахунку середньозваженого співвідношення лікарського засобу до антитіла. Див. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

Відповідно до одного варіанту здійснення кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

С. Засіб на основі платини

Як правило, засіб на основі платини відповідно до даного розкриття являє собою молекулу або композицію, що містять молекулу, яка містить координаційний комплекс, що містить хімічний елемент платину, і які застосовують в якості хіміотерапевтичного лікарського засобу. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини ковалентно зв'язується з ДНК і перехресно зв'язує ланцюги, пригнічує синтез ДНК і/або пригнічує транскрипт. До засобів на основі платини відносяться ті, які в даний час використовуються як частина схеми хіміотерапії, ті, які в даний час знаходяться в розробці, і ті, які можуть бути розроблені в майбутньому. Засоби на основі платини включають в себе без обмеження карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, недаплатин, триплатин тетранітрат, фенантриплатин, пікоплатин і сатраплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин або недаплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою цисплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою оксалиплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення засіб на основі платини являє собою недаплатин.

Д. Нуклеїнові кислоти, клітини-господарі і способи отримання

Відповідно до деяких аспектів в даному документі також передбачено нуклеїнові кислоти, що кодують антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Крім того, в даному документі передбачені вектори, що містять нуклеїнові кислоти, що кодують антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Крім того, в даному документі передбачені клітини-господарі, які експресують нуклеїнові кислоти, що кодують антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Крім того, в даному документі передбачені клітини-господарі, які містять вектори, що містять нуклеїнові кислоти, що кодують антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. Способи отримання антитіла до TF, лінкера і кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом описані в патенті США № 9168314.

Описані в даному документі антитіла до TF можна отримати за допомогою добре відомих рекомбінантних технік з використанням добре відомих систем експресійних векторів і клітин-господарів. Відповідно до одного варіанту здійснення антитіла отримують в клітині CHO з використанням системи експресійних векторів GS, як описано в De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190, EP216846, патенті США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, патенті США № 5591639, патенті США № 5658759, EP338841, патенті США № 5879936 і патенті США № 5891693.

Після виділення і очищення антитіл до TF з клітинного середовища з використанням добре відомих у даній галузі техніки методик їх кон'югують з ауристатином через лінкер, як описано в патенті США № 9168314.

Моноклональні антитіла до TF, описані в даному документі, можна отримати, наприклад, за допомогою гібридомного способу, вперше описаного Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975), або їх можна отримати способами рекомбінантної ДНК. Моноклональні антитіла також можна виділити з бібліотек фагів антитіл з використанням технік, описаних, наприклад, в Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991) і Marks et al., J Mol, Biol., 222(3):581-597 (1991). Моноклональні антитіла можна отримати з будь-якого відповідного джерела. Таким чином, наприклад, моноклональні антитіла можна отримати з гібридом, отриманих з В-клітин селезінки мишей, отриманих від мишей, імунізованих антигеном, що становлять інтерес, наприклад, у формі клітин, що експресують антиген на поверхні, або нуклеїнової кислоти, що кодує антиген, що становить інтерес. Моноклональні антитіла також можна отримати з гібридом, отриманих з експресуючих антитіла клітин імунізованих людей або ссавців, які не є людиною, таких як щури, собаки, примати і т.д.

Відповідно до одного варіанту здійснення антитіло (наприклад, антитіло до TF) відповідно до даного винаходу являє собою антитіло людини. Моноклональні антитіла людини, спрямовані проти TF, можна отримати з використанням трансгенних або трансхромосомних мишей, що несуть частини імунної системи людини, а не системи миші. Такі трансгенні і трансхромосомні миші включають в себе мишей, які називаються в даному документі миші HuMAb і миші KM, відповідно, і узагальнено в даному документі називаються "трансгенні миші".

Миша HuMAb містить мінілокус гена імуноглобуліну людини, який кодує нереаранжовані послідовності важкого (μ і γ) і к легкого ланцюга імуноглобуліну людини, разом з цільовими мутаціями, які інактивують ендегенні локуси μ і к ланцюгів (Lonberg, N. et al., *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Відповідно, миші проявляють знижену експресію мишачого IgM або к, і у відповідь на імунізацію введені трансгени важкого і легкого ланцюгів людини піддаються переключенню класів і соматичній мутації з утворенням високоафінних моноклональних антитіл IgG, к людини (Lonberg, N. et al. (1994), раніше; огляд в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol.*, Vol. 13 65-93 (1995) і Harding, F. and Lonberg, N. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546 (1995)). Отримання мишей HuMAb описано детально в Taylor, L. et al., *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. et al., *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailon et al., *J. Immunol.*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Див. також патент США № 5545806, патент США № 5569825, патент США № 5625126, патент США № 5633425, патент США № 5789650, патент США № 5877397, патент США № 5661016, патент США № 5814318, патент США № 5874299, патент США № 5770429, патент США № 5545807, міжнародні патентні публікації WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 і WO 01/09187.

Миші HCo7 характеризуються порушенням JKD в своїх генах ендегенного легкого ланцюга (каппа) (як описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), порушенням CMD в своїх генах ендегенного важкого ланцюга (як описано в прикладі 1 міжнародної патентної публікації WO 01/14424), трансгеном KCo5 легкого ланцюга каппа людини (як описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) та трансгеном HCo7 важкого ланцюга людини (як описано в патенті США № 5770429).

Миші HCo12 характеризуються порушенням JKD в своїх генах ендегенного легкого ланцюга (каппа) (як описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), порушенням CMD в своїх генах ендегенних важких ланцюгів (як описано в прикладі 1 міжнародної патентної публікації WO 01/14424), трансгеном KCo5 легкого ланцюга каппа людини (як описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) і трансгеном HCo12 важкого ланцюга людини (як описано в прикладі 2 міжнародної патентної публікації WO 01/14424).

Лінію трансгенних мишей HCo17 (див. також US 2010/0077497) отримують шляхом спільної ін'єкції вставки pH2 розміром 80 т.п.н. (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки pVx6 розміром 1 т.п.н. і фрагмента дріжджової штучної хромосоми ylgH24 довжиною 460 т.п.н. Ця лінія була позначена (HCo17) 25950. Потім лінію (HCo17) 25950 схрещували з мишами, що містять мутацію CMD (описану в прикладі 1 публікації згідно PCT WO 01109187), мутацію JKD (Chen et al. (1993) *EMBO J.* 12:811-820) і трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Отримані миші експресують трансгени важкого і легкого каппа ланцюгів імуноглобуліну людини в генетичному оточенні, гомозиготному щодо руйнування ендегенних локусів важкого і легкого каппа ланцюгів миші.

Лінія трансгенних мишей HCo20 є результатом спільної ін'єкції трансгени pH2 важкого ланцюга мінілокуса 30, ylgH10 YAC, що містить варіабельну ділянку (Vh) зародкової лінії, і конструкту мінілокуса pVx6 (описаного в міжнародній патентній публікації WO09097006). Потім лінію (HCo20) схрещували з мишами, що містять мутацію CMD (описану в прикладі 1 публікації PCT WO 01/09187), мутацію JKD (Chen et al. (1993) *EMBO J.* 12: 811-820) і трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Отримані миші експресують трансгени важкого і легкого каппа ланцюгів імуноглобуліну 10 людини в генетичному оточенні, гомозиготному щодо руйнування ендегенних локусів важкого і легкого каппа ланцюгів миші.

Щоб отримати мишей HuMAb з благотворним впливом лінії Balb/c, мишей HuMAb схрещували з мишами KCo5 [MIK] (Balb), яких отримували шляхом зворотного схрещування лінії KCo5 (як описано в Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) з мишами Balb/c дикого типу для отримання мишей, як описано в міжнародній патентній публікації WO09097006. За допомогою цього схрещування створювали гібриди Balb/c для ліній HCo12, HCo17 і HCo20.

В лінії мишей KM ген ендегенного легкого ланцюга каппа миші був гомозиготного зруйнований, як описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993), і ген ендегенного важкого ланцюга миші був гомозиготного зруйнований, як описано в прикладі 1 міжнародної патентної публікації WO 01/09187. Ця лінія мишей несе трансген легкого ланцюга каппа людини, KCo5, як описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Ця лінія мишей також несе трансхромосому важкого ланцюга людини, що складається з фрагмента hCF хромосоми 14 (SC20), як описано в міжнародній патентній публікації WO 02/43478.

Спленоцити цих трансгенних мишей можна використовувати для створення гібридом, які секретують моноклональні антитіла людини відповідно до добре відомих технік. Крім того, можна отримати моноклональні або поліклональні антитіла людини відповідно до даного винаходу або антитіла відповідно до даного винаходу, що походять від інших видів, трансгенно шляхом створення іншого ссавця, який не є людиною, або рослини, яка є трансгенною щодо послідовностей важкого і легкого ланцюгів імуноглобуліну, які становлять інтерес, і продукції антитіла в формі, яку можна вилучити з них. У зв'язку з трансгенною продукцією в організмах ссавців антитіла можуть

продукуватися і бути вилучені з молока кіз, корів або інших ссавців. Див., наприклад, патент США № 5827690, патент США № 5756687, патент США № 5750172 та патент США № 5741957.

Крім того, антитіла людини відповідно до даного винаходу або антитіла відповідно до даного винаходу від інших видів можна отримати за допомогою технологій типу дисплея, включаючи в себе без обмеження фаговий дисплей, ретровірусний дисплей, рибосомний дисплей та інші методики з використанням методик, добре відомих в даній галузі техніки, і отримані в результаті молекули можуть бути піддані додатковому дозріванню, наприклад дозріванню афінності, оскільки такі методики добре відомі в даній галузі техніки (див., наприклад, Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227(2):381-388 (1992) (фаговий дисплей), Vaughan et al., Nature Biotech, 14:309 (1996) (фаговий дисплей), Hanes and Plutchau, PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (рибосомний дисплей), Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988) (фаговий дисплей), Scott, TIBS. 17:241-245 (1992), Cwirla et al., PNAS USA, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., Nucl. Acids Research, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al., Immunol. Reviews, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992) і патент США № 5733743). Якщо дисплейні технології використовують для виробництва антитіл, які не є людськими, такі антитіла можна гуманізувати.

III. способи лікування

Даний винахід відноситься до способів лікування раку у суб'єкта за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, описаного в даному документі, і засобу на основі платини, описаного в даному документі. Відповідно до одного аспекту кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою цисплатин. Відповідно до конкретного варіанту здійснення суб'єкт являє собою людину.

Відповідно до іншого аспекту даний винахід відноситься до кон'югату антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, для застосування при лікуванні раку, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

Відповідно до іншого аспекту даний винахід відноситься до засобу на основі платини для застосування при лікуванні раку, причому засіб на основі платини призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

A. Рак сечового міхура

Рак сечового міхура є п'ятим за поширеністю діагнозом раку в США. За оцінками Американського онкологічного товариства (ACS) у 2009 році було 70980 нових пацієнтів з раком сечового міхура, і 14330 осіб щорічно вмирають від раку сечового міхура. За оцінками ACS захворюваність на рак сечового міхура складає 1/27 для чоловіків і 1/85 для жінок, і 90 % хворих на рак сечового міхура старше 55 років. Інвазивний рак сечового міхура може поширюватися на лімфатичні вузли, інші органи таза (викликаючи проблеми з функцією нирок і кишечника) або інші органи тіла, такі як печінка і легені. Стандартними методами лікування раку сечового міхура є операція, променева терапія, хіміотерапія та біологічна терапія.

Відповідно до деяких аспектів даний винахід відноситься до способів лікування раку сечового міхура у суб'єкта за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, описаного в даному документі, і засобу на основі платини, описаного в даному документі. Відповідно до одного аспекту кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою цисплатин. Відповідно до конкретного варіанту здійснення суб'єкт являє собою людину.

Відповідно до деяких варіантів здійснення 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 сечового міхура от суб'єкта експресують TF. Відповідно до деяких варіантів здійснення щонайменше 0,1 %, щонайменше 1 %, щонайменше 2 %, щонайменше 3 %, щонайменше 4 %, щонайменше 5 %, щонайменше 6 %, щонайменше 7 %, щонайменше 8 %, щонайменше 9 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 % або

щонайменше 80 % клітин раку сечового міхура от суб'єкта експресують TF. Відповідно до деяких варіантів здійснення відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням імуногістохімії (IHC). Відповідно до деяких варіантів здійснення відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням проточної цитометрії. Відповідно до деяких варіантів здійснення відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

В. Рак шийки матки

Рак шийки матки залишається однією з провідних причин пов'язаної з раком смерті у жінок, незважаючи на досягнення в галузі скринінгу, діагностики, профілактики та лікування. На його частку припадає близько 4 % від загального числа знову діагнованих випадків раку і 4 % від загального числа смертей від раку. Див. Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895. Рак шийки матки займає 7-е місце за поширеністю серед форм раку у жінок в світі і 16-е місце в Європейському союзі. Залежно від стадії при первинному зверненні рак шийки матки рецидивує у 25-61 % жінок. Див. Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:525-533. У більшості випадків рецидив захворювання діагностується протягом 2 років після початкового лікування і може спостерігатися в різних місцях. Хіміотерапія є стандартним лікуванням для цих пацієнтів. Див. Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895. Середня загальна виживаність в даний час перевищує один рік, проте п'ятирічна відносна виживаність при раку шийки матки IV стадії становить всього 15 %, що свідчить про істотну потребу в поліпшених методах лікування раку шийки матки.

Відповідно до деяких аспектів в даному документі передбачені способи лікування раку шийки матки у суб'єкта за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом, описаного в даному документі, і засобу на основі платини, описаного в даному документі. Відповідно до одного аспекту кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою карбоплатин. Відповідно до одного аспекту засіб на основі платини являє собою цисплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення хіміотерапія не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення променева терапія не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення хіміотерапія в комбінації з променевою терапією не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше отримав лікування за допомогою хіміотерапії і/або променевої терапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою променеву терапію і/або екзентерацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою променеву терапію. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою екзентерацію. Відповідно до конкретного варіанту здійснення суб'єкт являє собою людину.

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному, плоскоклітинну карциному, дрібноклітинний карциному, нейроендокринну пухлину, скловидно-клітинну карциному або залозисто-ворсинчасту аденокарциному. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою аденокарциному. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою аденосквамозну карциному. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою плоскоклітинну карциному.

Відповідно до деяких варіантів здійснення 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 от суб'єкта експресують TF. Відповідно до деяких варіантів здійснення щонайменше 0,1 %, щонайменше 1 %, щонайменше 2 %, щонайменше 3 %, щонайменше 4 %, щонайменше 5 %, щонайменше 6 %, щонайменше 7 %, щонайменше 8 %, щонайменше 9 %, щонайменше 10 %, щонайменше 15 %, щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 % або щонайменше 80 % клітин раку шийки матки от суб'єкта експресують TF. Відповідно до деяких варіантів здійснення відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням імуногістохімії (IHC). Відповідно до деяких варіантів здійснення відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням проточної цитометрії. Відповідно до деяких варіантів здійснення

відсоткове співвідношення клітин, які експресують TF, визначають з використанням твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, рак шийки матки являє собою рак шийки матки 0, 1, 2, 3 або 4 стадії. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою рак шийки матки 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A або 4B стадії. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадію раку шийки матки визначають відповідно до системи стадіювання Міжнародної федерації гінекології і акушерства (FIGO). Відповідно до деяких варіантів здійснення стадіювання засноване на клінічному обстеженні. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 0 карцинома обмежена поверхневим шаром (вистилаючими клітинами) шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки 1 стадії карцинома проникла глибше в шийку матки, але ще не поширилася за її межі. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 1A інвазивна карцинома може бути діагностована тільки за допомогою мікроскопії, причому найглибша інвазія становить менше 5 мм, а найбільше поширення - менше 7 мм. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 1B ураження є клінічно видимими і обмежені шийкою матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки 2 стадії карцинома шийки матки проникла за межі матки, але не в стінку таза або нижню третину піхви. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 2A параметральна інвазія відсутня. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки 2B стадії присутня параметральна інвазія. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки 3 стадії пухлина поширюється на стінку таза і/або зачіпає нижню третину піхви і/або викликає гідронефроз або функціонуючу нирку. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 3A пухлина вражає нижню третину піхви і не поширюється на стінку таза. Відповідно до деяких варіантів здійснення на стадії 3B рак шийки матки поширюється на стінку таза і/або викликає гідронефроз або функціонуючу нирку. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки 4 стадії карцинома поширилася за межі малого таза або зачіпає слизову оболонку сечового міхура або прямої кишки. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 4A пухлина поширилася на сусідні органи. Відповідно до деяких варіантів здійснення при раку шийки матки стадії 4B пухлина поширилася на віддалені органи. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 ступеня або 4 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою метастатичний і рецидивний рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення хіміотерапія не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення променева терапія не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення хіміотерапія в комбінації з променевою терапією не вважається попередньою системною терапією щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше отримав лікування за допомогою хіміотерапії і/або променевої терапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт не відповідав на лікування за допомогою хіміотерапії і променевої терапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою хіміотерапії і не відповідав на хіміотерапію. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою опромінення і не відповідав на опромінення. Відповідно до деяких варіантів здійснення у суб'єкта виник рецидив після лікування за допомогою хіміотерапії і променевої терапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою хіміотерапії і у нього виник рецидив після лікування за допомогою хіміотерапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою опромінення і у нього виник рецидив після лікування за допомогою опромінення. Відповідно до деяких варіантів здійснення у суб'єкта спостерігалось прогресування захворювання після лікування за допомогою хіміотерапії і/або променевої терапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою хіміотерапії і у нього спостерігалось прогресування захворювання після лікування за допомогою хіміотерапії. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт отримувал лікування щодо раку шийки матки за допомогою опромінення і у нього спостерігалось прогресування захворювання після лікування за допомогою опромінення. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше отримав лікування щодо раку шийки матки за допомогою одного або більше терапевтичних засобів. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше отримав лікування за допомогою одного або більше терапевтичних засобів і не відповідав на лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення

суб'єкт раніше отримав лікування за допомогою одного або більше терапевтичних засобів і у нього виник рецидив після лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт раніше отримав лікування за допомогою одного або більше терапевтичних засобів і у нього спостерігалось прогресування захворювання під час лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів вибрано з групи, що складається з наступного: хіміотерапевтичний засіб, пеметрексед, наб-паклітаксел, вінорелбін, бевацизумаб, цисплатин, карбоплатин, паклітаксел, топотекан, комбінація бевацизумабу і паклітакселу, комбінація бевацизумабу і цисплатину, комбінація бевацизумабу і карбоплатину, комбінація паклітакселу і топотекану, комбінація бевацизумабу і цисплатину, комбінація паклітакселу і топотекану, комбінація бевацизумабу, цисплатину і паклітакселу, комбінація бевацизумабу, карбоплатину і паклітакселу і комбінація бевацизумабу, паклітакселу і топотекану. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою хіміотерапевтичний засіб. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою бевацизумаб. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою цисплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою карбоплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою паклітаксел. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою топотекан. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу і паклітакселу. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу і цисплатину. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу і карбоплатину. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію паклітакселу і топотекану. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу і топотекану. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу, цисплатину і паклітакселу. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу, карбоплатину і паклітакселу. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів являє собою комбінацію бевацизумабу, паклітакселу і топотекану. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою променеву терапію і/або екзентерацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою променеву терапію. Відповідно до деяких варіантів здійснення радикальне лікування являє собою екзентерацію. Відповідно до конкретного варіанту здійснення суб'єкт являє собою людину.

С. Шляхи введення

Засіб на основі платини, описаний в даному документі, і/або кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в даному документі, можна вводити будь-яким відповідним шляхом і способом. Відповідні шляхи введення засобу на основі платини і/або кон'югату антитіла з лікарським засобом відповідно до даного винаходу є добре відомими у даній галузі техніки, їх може вибрати середній фахівець у даній галузі техніки. Відповідно до одного варіанту здійснення засіб на основі платини і/або кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом вводять парентерально. Парентеральне введення відноситься до способів введення, відмінних від ентерального і місцевого введення, як правило, шляхом ін'єкції, і включає в себе наступне: епідуральна, внутрішньовенна, внутрішньом'язова, внутрішньоартеріальна, інтратекальна, інтракапсулярна, інтраорбітальна, внутрішньосерцева, інтрадермальна, внутрішньочеревна, внутрішньосухожильна, транстрахеальна, підшкірна, субкутикулярна, внутрішньосуглобова, субкапсулярна, субарахноїдальна, інтраспінальна, інтракраніальна, інтраторакальна, епідуральна і інтратернальна ін'єкція і інфузія. Відповідно до деяких варіантів здійснення шлях введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або антигензв'язуючого фрагмента, описаних в даному документі, являє собою внутрішньовенну ін'єкцію або інфузію. Відповідно до деяких варіантів здійснення шлях введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або антигензв'язуючого фрагмента, описаних у даному документі, являє собою внутрішньовенну інфузію. Відповідно до деяких варіантів здійснення шлях введення засобу на основі платини, описаного в даному документі, являє собою внутрішньовенну ін'єкцію або інфузію. Відповідно до деяких варіантів здійснення шлях введення засобу на основі платини, описаного в даному документі, являє собою внутрішньовенну інфузію.

Д. Дозування і частота введення

Відповідно до одного аспекту даний винахід відноситься до способів лікування суб'єкта з раком, як описано в даному документі, за допомогою конкретної дози кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в даному документі, і засобу на основі платини, як описано в даному документі, причому суб'єкту вводять кон'югат антитіла з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, і засіб на основі платини, як описано в даному документі, з конкретною частотою.

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань,

передбачених в даному документі, кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, вводять суб'єкту в дозі, що знаходиться в діапазоні від близько 0,9 мг/кг до близько 2,1 мг/кг маси тіла суб'єкта. Відповідно до визначених варіантів здійснення доза становить близько 0,9 мг/кг, близько 1,0 мг/кг, близько 1,1 мг/кг, близько 1,2 мг/кг, близько 1,3 мг/кг, близько 1,4 мг/кг, близько 1,5 мг/кг, близько 1,6 мг/кг, близько 1,7 мг/кг, близько 1,8 мг/кг, близько 1,9 мг/кг, близько 2,0 мг/кг або близько 2,1 мг/кг. Відповідно до одного варіанту здійснення доза становить близько 2,0 мг/кг. Відповідно до визначених варіантів здійснення доза становить 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг або 2,1 мг/кг. Відповідно до одного варіанту здійснення доза становить 2,0 мг/кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення доза становить 2,0 мг/кг, і кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до одного варіанту здійснення доза становить близько 1,3 мг/кг. Відповідно до одного варіанту здійснення доза становить 1,3 мг/кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення доза становить 1,3 мг/кг, і кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин. Відповідно до деяких варіантів здійснення для суб'єкта з масою тіла більше ніж 100 кг введена доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом являє собою кількість, яку можна було б ввести, якщо суб'єкт важив 100 кг. Відповідно до деяких варіантів здійснення для суб'єкта з масою тіла більше ніж 100 кг введена доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 65 мг, 90 мг, 130 мг або 200 мг.

[illegible]

[illegible]

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, кон'югат антитіла до ТФ з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, вводять суб'єкту в постійній дозі в діапазоні от 50 мг до 200 мг, наприклад, в постійній дозі, що становить 50 мг, або постійній дозі, що становить 60 мг, або постійній дозі, що становить 70 мг, або постійній дозі, що становить 80 мг, або

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, засіб на основі платини, описаний в даному документі, такий як карбоплатин, вводять суб'єкту в дозі на підставі формули Кальверта:

[illegible]

[illegible]

Відповідно до деяких варіантів здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, засіб на основі платини, як описано в даному документі, і кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, вводять суб'єкту у фіксованій дозі. Відповідно до деяких варіантів здійснення фіксована доза заснована на кількості (наприклад, мг) засобів. Відповідно до визначених варіантів здійснення фіксована доза заснована на концентрації (наприклад, мг/мл) засобів. Відповідно до деяких варіантів здійснення співвідношення кількості (наприклад, мг) засобу на основі платини до кількості (наприклад, мг) кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента становить близько 1:1, близько 1:2, близько 1:3, близько 1:4, близько 1:5, близько 1:6, близько 1:7, близько 1:8, близько 1:9, близько 1:10, близько 1:15, близько 1:20, близько 1:30, близько 1:40, близько 1:50, близько 1:60, близько 1:70, близько 1:80, близько 1:90, близько 1:100, близько 1:120, близько 1:140, близько 1:160, близько 1:180, близько 1:200, близько 200:1, близько 180:1, близько 160:1, близько 140:1, близько 120:1, близько 100:1, близько 90:1, близько 80:1, близько 70:1, близько 60:1, близько 50:1, близько 40:1, близько 30:1, близько 20:1, близько 15:1, близько 10:1, близько 9:1, близько 8:1, близько 7:1, близько 6:1, близько 5:1, близько 4:1, близько 3:1 або близько 2:1. Відповідно до деяких варіантів здійснення співвідношення концентрації (наприклад, мг/мл) засобу на основі платини до концентрації (наприклад, мг/мл) кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента становить близько 1:1, близько 1:2, близько 1:3, близько 1:4, близько 1:5, близько 1:6, близько 1:7, близько 1:8, близько 1:9, близько 1:10, близько 1:15, близько 1:20, близько 1:30, близько 1:40, близько 1:50, близько 1:60, близько 1:70, близько 1:80, близько 1:90, близько 1:100, близько 1:120, близько 1:140, близько 1:160, близько 1:180, близько 1:200, близько 200:1, близько 180:1, близько 160:1, близько 140:1, близько 120:1, близько 100:1, близько 90:1, близько 80:1, близько 70:1, близько 60:1, близько 50:1, близько 40:1, близько 30:1, близько 20:1, близько 15:1, близько 10:1, близько 9:1, близько 8:1, близько 7:1, близько 6:1, близько 5:1, близько 4:1, близько 3:1 або близько 2:1. Відповідно до деяких варіантів здійснення співвідношення кількості (наприклад, мг) засобу на основі платини до кількості (наприклад, мг) кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента становить 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1.

7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 або 2:1. Відповідно до деяких варіантів здійснення співвідношення концентрації (наприклад, мг/мл) засобу на основі платини до концентрації (наприклад, мг/мл) кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента становить 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 або 2:1.

Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 2,0 мг/кг, і її вводять один раз приблизно кожні 3 тижні (наприклад, $\pm$ 3 дні), і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз приблизно кожні 3 тижні (наприклад, $\pm$ 3 дні). Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 2,0 мг/кг, і її вводять один раз кожні 3 тижні і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз кожні 3 тижні. Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 2,0 мг/кг, і її вводять один раз кожні 3 тижні, і кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин, і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз кожні 3 тижні, і засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 1,3 мг/кг, і її вводять один раз приблизно кожні 3 тижні (наприклад, $\pm$ 3 дні), і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз приблизно кожні 3 тижні (наприклад, $\pm$ 3 дні). Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 1,3 мг/кг, і її вводять один раз кожні 3 тижні, і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз кожні 3 тижні. Відповідно до деяких варіантів здійснення доза кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом становить 1,3 мг/кг, і її вводять один раз кожні 3 тижні, і кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин, і доза засобу на основі платини становить AUC=5, і її вводять один раз кожні 3 тижні, і засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, і засіб на основі платини, як описано в даному документі, вводять спільно. Відповідно до деяких варіантів здійснення спільне введення є одночасним або послідовним. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, вводять одночасно із засобом на основі платини, як описано в даному документі. Відповідно до деяких варіантів здійснення одночасне означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини вводять суб'єкту з інтервалом, що становить менше ніж одну годину, наприклад, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 30 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 15 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 10 хвилин, або з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 5 хвилин. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, вводять послідовно із засобом на основі платини, як описано в даному документі. Відповідно до деяких варіантів здійснення послідовне введення означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини вводять з інтервалом, що становить щонайменше 1 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 2 години, з інтервалом, що становить щонайменше 3 години, з інтервалом, що становить щонайменше 4 години, з інтервалом, що становить щонайменше 5 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 6 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 7 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 8 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 9 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 10 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 11 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 12 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 13 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 14 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 15 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 16 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 17 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 18 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 19 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 20 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 21 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 22 години, з інтервалом, що становить щонайменше 23 години, з інтервалом, що становить щонайменше 24 години, з інтервалом, що становить щонайменше 2 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 4 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 5 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 6 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 7 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 2 тижні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 тижні, або з інтервалом, що становить щонайменше 4 тижні.

Відповідно до деяких варіантів здійснення спосіб лікування або застосування або продукт для застосувань, описані в даному документі, додатково включають введення одного або більше додаткових терапевтичних засобів. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше додаткових терапевтичних засобів вводять одночасно з кон'югатом антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючим фрагментом, як описано в даному документі, таким як

тизотумаб-ведотин, і засобом на основі платини, як описано в даному документі, таким як карбоплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше додаткових терапевтичних засобів і кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, такий як тизотумаб-ведотин, і засіб на основі платини, як описано в даному документі, такий як карбоплатин, вводять послідовно.

Е. Результат лікування

Відповідно до одного аспекту способів лікування раку за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в даному документі, такого як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, як описано в даному документі, таке як, наприклад, карбоплатин, призводить до поліпшення одного або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини відносно вихідного рівня. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою наступне: розмір пухлини, що походить з раку (наприклад, раку сечового міхура або раку шийки матки), частота об'єктивної відповіді, тривалість відповіді, час до відповіді, виживаність без прогресування, загальна виживаність або будь-яка їх комбінація. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою розмір пухлини, що походить з раку. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою зменшення розміру пухлини. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою стабільне захворювання. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою часткову відповідь. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою повну відповідь. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою частоту об'єктивної відповіді. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою тривалість відповіді. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою час до відповіді. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою виживаність без прогресування. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою загальну виживаність. Відповідно до одного варіанту здійснення один або більше терапевтичних ефектів являють собою регресію раку.

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, відповідь на лікування за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в даному документі, такого як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, як описано в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, може включати в себе наступні критерії (критерії 1.1 згідно RECIST (Критерії оцінки об'єктивної відповіді при солідних пухлинах)):

	Категорія	Критерії
На підставі цільових осередків ураження	Повна відповідь (CR)	Зникнення всіх цільових осередків ураження. Будь-які патологічні лімфатичні вузли повинні характеризуватися зменшенням по короткій осі до <10 мм.
	Часткова відповідь (PR)	≥ 30 % зменшення суми найбільшого діаметра (LD) цільових осередків уражень, приймаючи в якості еталону вихідну суму LD
	Стабільне захворювання (SD)	Ні достатнього зменшення, щоб претендувати на PR, ні достатнього збільшення, щоб претендувати на PD, приймаючи за еталон найменшу суму LD під час випробування.
	Прогресуюче захворювання (PD)	≥ 20 % (і ≥ 5 мм) збільшення суми LD цільових осередків ураження, приймаючи в якості еталону найменшу суму цільових LD, зареєстрованих під час випробування або при появі одного або більше нових осередків ураження.
На підставі нецільових осередків ураження	cr	Зникнення всіх нецільових осередків ураження і нормалізація рівня онкомаркера. Всі лімфатичні вузли повинні характеризуватися непатологічним розміром (<10 мм по короткій осі).
	sd	Збереження одного або більше нецільових осередків ураження або/та підтримання рівня пухлинних маркерів вище нормальних діапазонів значень.
	pd	Поява одного або більше нових осередків ураження і/або явне прогресування існуючих нецільових осередків ураження.

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, ефективність лікування за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних у даному документі, такого як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, описаного в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, оцінюють шляхом вимірювання частоти об'єктивної відповіді. Відповідно до деяких варіантів здійснення частота об'єктивної відповіді являє собою частку пацієнтів, у яких розмір пухлини зменшився на задану величину і протягом мінімального періоду часу. Відповідно до деяких варіантів здійснення частота об'єктивної відповіді заснована на RECIST v1.1. Відповідно до одного варіанту здійснення 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 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 20 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 30 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 40 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 50 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 60 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 70 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 85 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 90 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 95 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 98 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше близько 99 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 20 %, щонайменше 25 %, щонайменше 30 %, щонайменше 35 %, щонайменше 40 %, щонайменше 45 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 % або щонайменше 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 20 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 30 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 40 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 50 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 60 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 70 %-80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 85 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 90 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 95 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 98 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить щонайменше 99 %. Відповідно до одного варіанту здійснення частота об'єктивної відповіді становить 100 %.

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, передбачених в даному документі, відповідь на лікування за допомогою кон'югату антитіла з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних у даному документі, такого як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, описаного в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, стимулює регресію пухлини, що походить з раку (наприклад, раку сечового міхура або раку шийки матки). Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, 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, до введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 10 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 20 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 30 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 40 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення

відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 50 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 60 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 70 % - на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 85 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 90 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 95 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 98 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на близько 99 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 10 %, щонайменше на 15 %, щонайменше на 20 %, щонайменше на 25 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 35 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 45 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 % або щонайменше на 80 % відносно розміру пухлини, що походить з раку, до введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 10 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 20 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 30 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 40 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 50 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 60 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 70 % - 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 80 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 85 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 90 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 95 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 98 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, щонайменше на 99 %. Відповідно до одного варіанту здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, на 100 %. Відповідно до одного варіанту здійснення регресію пухлини визначають шляхом вимірювання розміру пухлини за допомогою магнітно-резонансної томографії (MRI). Відповідно до одного варіанту здійснення регресію пухлини визначають шляхом вимірювання розміру пухлини за допомогою комп'ютерної томографії (СТ). Відповідно до деяких варіантів здійснення регресію пухлини визначають шляхом вимірювання розміру пухлини за допомогою гінекологічного обстеження. Див. Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3):205. Відповідно до деяких варіантів здійснення розмір пухлини, що походить з раку сечового міхура, вимірюють за допомогою цитоскопії або цитології. Див. US 2017/0181988. Відповідно до деяких варіантів здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, відносно розміру пухлини до введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, відносно розміру пухлини до введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом. Відповідно до деяких варіантів здійснення відбувається регресія пухлини, що походить з раку, відносно розміру пухлини до введення засобу на основі платини.

Відповідно до одного варіанту здійснення способів або застосувань або продукту для застосувань, описаних у даному документі, відповідь на лікування за допомогою кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних у даному документі, такого як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, описаного в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, оцінюють шляхом вимірювання часу виживаності без прогресування після введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення 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'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт демонструє виживаність без

[illegible]

[illegible]

лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше 1 місяць, щонайменше 2 місяці, щонайменше 3 місяці, щонайменше 4 місяці, щонайменше 5 місяців, щонайменше 6 місяців, щонайменше 7 місяців, щонайменше 8 місяців, щонайменше 9 місяців, щонайменше 10 місяців, щонайменше 11 місяців, щонайменше 12 місяців, щонайменше 18 місяців, щонайменше два роки, щонайменше три роки, щонайменше чотири роки або щонайменше п'ять років після введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше 6 місяців після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше один год. після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше два роки після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше три роки після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше чотири роки після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді на кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини становить щонайменше п'ять років після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді вимірюють після введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді вимірюють після введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом. Відповідно до деяких варіантів здійснення тривалість відповіді вимірюють після введення засобу на основі платини.

F. Небажані явища

Відповідно до одного аспекту способу лікування раку (наприклад, раку сечового міхура або раку шийки матки) за допомогою кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних у даному документі, таких як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, описаного в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, призводить до розвитку у суб'єкта одного або більше небажаних явищ. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкту вводять додатковий терапевтичний засіб для усунення або зниження тяжкості небажаного явища. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ, які розвиваються у суб'єкта, являють собою наступне: посилення кровотечі, крововилив, порушення функції печінки (наприклад, підвищений вміст ферментів печінки), мукозит, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, периферична невропатія, зниження кількості тромбоцитів, блювота, невропатія, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, симблефарон, пов'язані з інфузією реакції або загальне погіршення здоров'я, або будь-яка їх комбінація. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ, які розвиваються у суб'єкта, являють собою наступне: анемія, біль в животі, крововилив, гіпокаліємія, гіпонатріємія, носова кровотеча, стомлюваність, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів, периферична невропатія або загальне погіршення фізичного здоров'я, або будь-яка їх комбінація. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 1 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 2 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 1 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 2 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 4 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт, виразку кон'юнктиви і/або кератит, і додатковий терапевтичний засіб являє собою змашувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт, виразку кон'юнктиви і кератит, і додатковий терапевтичний засіб являє собою змашувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і кератит, і додатковий терапевтичний

засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт, і додатковий терапевтичний засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кератит, і додатковий терапевтичний засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення суб'єкту вводять лікування за допомогою додаткового терапевтичного засобу для усунення або зниження тяжкості небажаного явища (наприклад, кон'юнктивіту, виразки кон'юнктиви і/або кератиту). Відповідно до деяких варіантів здійснення лікування являє собою подушечки для охолодження очей (наприклад, маска для шкіри навколо очей THERA PEARL або подібна). Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою повторювану пов'язану з інфузією реакцію, і додатковий терапевтичний засіб являє собою антигістамінний засіб, ацетамінофен і/або кортикостероїд. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою нейтропенію, і додатковий терапевтичний засіб являє собою колонієстимулюючий фактор (G-CSF). Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою гіпертиреоз, і додатковий засіб являє собою неселективні бета-блокатори (наприклад, пропранолол) або тіонаміди. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою гіпотиреоз, і додатковий засіб являє собою заміну гормону щитовидної залози (наприклад, левотироксин або ліотиронін).

Відповідно до одного аспекту суб'єкт, якого лікують за допомогою кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних у даному документі, таких як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і засобу на основі платини, описаного в даному документі, такого як, наприклад, карбоплатин, схильний до ризику розвитку одного або більше небажаних явищ. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкту вводять додатковий терапевтичний засіб для запобігання розвитку небажаного явища або для зниження тяжкості небажаного явища. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ суб'єкт схильний до ризику розвитку наступного: посилення кровотечі, крововилив, порушення функції печінки (наприклад, підвищений вміст ферментів печінки), мукозит, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, периферична невропатія, зниження кількості тромбоцитів, блювота, невропатія, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, симблефарон, пов'язані з інфузією реакції або загальне погіршення здоров'я, або будь-яка їх комбінація. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ, до ризику розвитку яких схильний суб'єкт, являє собою наступне: анемія, біль в животі, крововилив, гіпокаліємія, гіпонатріємія, носова кровотеча, стомлюваність, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів, периферична невропатія або загальне погіршення фізичного здоров'я, або будь-яка їх комбінація. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 1 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 2 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 1 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 2 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 4 ступеня. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт, виразку кон'юнктиви і/або кератит, і додатковий засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і кератит, і додатковий засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою кератит, і додатковий засіб являє собою змащувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб, антибіотик, стероїдні очні краплі або будь-яку їх комбінацію. Відповідно до деяких з наведених в даному документі варіантів здійснення суб'єкту вводять лікування за допомогою додаткового терапевтичного засобу для запобігання розвитку

небажаного явища або для зниження тяжкості небажаного явища (наприклад, кон'юнктивіту, виразки кон'юнктиви і/або кератиту). Відповідно до деяких варіантів здійснення лікування являє собою подушечки для охолодження очей (наприклад, маска для ділянки навколо очей THERA PEARL або подібна). Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою повторювану пов'язану з інфузією реакцію, і додатковий засіб являє собою антигістамінний засіб, ацетамінофен і/або кортикостероїд. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою нейтропенію, і додатковий засіб являє собою колонієстимулюючий фактор (G-CSF). Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою гіпертиреоз, і додатковий засіб являє собою неселективні бета-блокатори (наприклад, пропранолол) або тіонаміди. Відповідно до деяких варіантів здійснення одне або більше небажаних явищ являють собою гіпотиреоз, і додатковий засіб являє собою заміну гормону щитовидної залози (наприклад, левотироксин або ліотиронін).

IV. композиції

Відповідно до деяких аспектів в даному документі також передбачені композиції (наприклад, фармацевтичні композиції і терапевтичні склади), що містять будь-який з кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних у даному документі, такий як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і/або засіб на основі платини, описаний в даному документі, такий як, наприклад, карбоплатин.

Терапевтичні склади отримують для зберігання шляхом змішування інгредієнта з необхідним ступенем чистоти з необов'язковими фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними речовинами або стабілізаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20-е вид., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

Прийнятні носії, допоміжні речовини або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях і включають в себе буфери, антиоксиданти, включаючи в себе аскорбінову кислоту, метіонін, вітамін Е, метабісульфіт натрію; консерванти, ізотонічні добавки, стабілізатори, комплекси металів (наприклад, комплекси Zn-білок); хелатуючі агенти, такі як EDTA і/або неіонні поверхнево-активні речовини.

Буфери можна використовувати для регулювання pH в діапазоні, який оптимізує терапевтичну ефективність, особливо якщо стабільність залежить від pH. Буфери можуть бути присутніми в концентраціях в діапазоні від близько 50 мМ до близько 250 мМ. Відповідні буферні агенти для застосування в даному винаході включають в себе як органічні, так і неорганічні кислоти та їх солі. Наприклад, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Крім того, буфери можуть складатися з солей гістидину і триметиламіну, таких як Трис.

Консерванти можна додавати для запобігання росту мікроорганізмів, і, як правило, вони присутні в діапазоні від близько 0,2 % до 1,0 % (мас./об.). Відповідні консерванти для застосування в даному винаході включають в себе хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; галогеніди бензалконію (наприклад, хлорид, бромід, йодид), хлорид бензетонію; тіомерсал, фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, такі як метил або пропілпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол і м-крезол.

Регулятори тоничності, які іноді мають назву "стабілізатори", можуть бути присутніми для регулювання або підтримки тоничності рідини в композиції. Коли їх використовують з великими зарядженими біомолекулами, такими як білки і антитіла, їх часто називають "стабілізаторами", тому що вони можуть взаємодіяти з зарядженими групами бічних ланцюгів амінокислот, тим самим зменшуючи можливість міжмолекулярних і внутрішньомолекулярних взаємодій. Регулятори тоничності можуть бути присутніми у будь-якій кількості від близько 0,1 % до близько 25 % по масі або від близько 1 % до близько 5 % по масі, з урахуванням відносних кількостей інших інгредієнтів. Відповідно до деяких варіантів здійснення регулятори тоничності включають в себе багатоатомні цукрові спирти, трьохатомні або вищі цукрові спирти, такі як гліцерин, еритрит, арабіт, ксиліт, сорбіт і маніт.

Додаткові допоміжні речовини включають в себе засоби, які можуть служити одним або більше з наступного: (1) об'ємоутворюючі засоби, (2) підсилювачі розчинності, (3) стабілізатори і (4) і засоби, що запобігають денатурації або прилипанню до стінки контейнера. Такі допоміжні речовини включають в себе наступне: багатоатомні цукрові спирти (перераховані вище); амінокислоти, такі як аланін, гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін, лізин, орнітин, лейцин, 2-фенілаланін, глутамінова кислота, треонін і т.д.; органічні цукри або цукрові спирти, такі як сахароза, лактоза, лактитол, трегалоза, стахіоза, маноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибіт, міоїнізитоза, міоїнізитол, галактоза, галактит, гліцерин, циклітоли (наприклад, інозит), поліетиленгліколь; сірковмісні відновники, такі як сечовина, глутатіон, тіоктова кислота, тіогліколят натрію, тіогліцерин, α -монотіогліцерин і тіосульфат натрію; білки з низькою молекулярною масою, такі як сироватковий альбумін людини, бичачий сироватковий альбумін, желатин або інші імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; моносахариди (наприклад, ксилоза, маноза, фруктоза, глюкоза; дисахариди (наприклад, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариди, такі як рафіноза; і полісахариди, такі як декстрин або декстран.

Неіонні поверхнево-активні речовини або детергенти (також відомі як "змочуючі засоби") можуть бути присутніми, щоб сприяти сольобілізації терапевтичного засобу, а також для захисту терапевтичного білка від агрегації, спричиненої перемішуванням, що також дозволяє піддавати склад впливу поверхневої напруги зсуву без денатурації активного терапевтичного білка або антитіла. Неіонні поверхнево-активні речовини присутні в діапазоні від близько 0,05 мг/мл до близько 1,0 мг/мл або від близько 0,07 мг/мл до близько 0,2 мг/мл. Відповідно до деяких варіантів здійснення неіонні поверхнево-активні речовини присутні в діапазоні від близько 0,001 % до близько 0,1 % мас./об., або від близько 0,01 % до близько 0,1 % мас./об., або від близько 0,01 % до близько 0,025 % мас./об.

Відповідні неіонні поверхнево-активні речовини включають в себе полісорбати (20, 40, 60, 65, 80 і т.д.), поліоксамери (184, 188 і т.д.), багатоатомні спирти PLURONIC®, TRITON®, моноефіри поліоксіетиленсорбітана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 та ін.), Лауромакрогол 400, поліоксил 40 стеарат, поліоксіетилен-гідроване касторове масло 10, 50 і 60, моностеарат гліцерину, складний ефір сахарози і жирної кислоти, метилцелюлозу і карбоксиметилцелюлозу. Аніонні детергенти, які можна використовувати, включають в себе лаурилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію і діоктилсульфонат натрію. Катіонні детергенти включають в себе хлорид бензалконію або хлорид бензетонію.

Склади, що містять кон'югат антитіла до TF, описаний в даному документі, для застосування в способах лікування, передбачених в даному документі, описані в міжнародній патентній публікації WO2015/075201. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, описаний в даному документі, знаходиться в складі, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, гістидин, сахарозу і D-маніт, причому состав характеризується значенням рН, що становить близько 6,0. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, описаний в даному документі, знаходиться в складі, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом в концентрації, що становить близько 10 мг/мл, гістидин в концентрації, що становить близько 30 мМ, сахарозу в концентрації, що становить близько 88 мМ, D-маніт в концентрації, що становить близько 165 мМ, причому состав характеризується значенням рН, що становить близько 6,0. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, описаний в даному документі, знаходиться в складі, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом в концентрації, що становить 10 мг/мл, гістидин в концентрації, що становить 30 мМ, сахарозу в концентрації, що становить 88 мМ, D-маніт в концентрації, що становить 165 мМ, причому состав характеризується значенням рН, що становить 6,0. Відповідно до деяких варіантів здійснення состав містить тизотумаб-ведотин в концентрації, що становить 10 мг/мл, гістидин в концентрації, що становить 30 мМ, сахарозу в концентрації, що становить 88 мМ, D-маніт в концентрації, що становить 165 мМ, причому состав характеризується значенням рН, що становить 6,0.

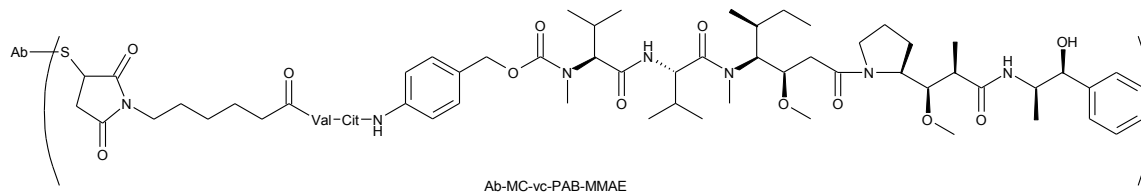
Відповідно до деяких варіантів здійснення, що передбачені в даному документі, склад, що містить описаний в даному документі кон'югат антитіла до TF, не містить поверхнево-активну речовину (тобто не включає в себе поверхнево-активну речовину).

Для того, щоб склади використовувалися для введення *in vivo*, вони повинні бути стерильними. Склад можна зробити стерильним шляхом фільтрації через стерильні фільтруючі мембрани. Терапевтичні композиції в даному документі, як правило, поміщають в контейнер, що має порт для стерильного доступу, наприклад, пакет з розчином для внутрішньовенного введення або флакон з пробкою, яку можна проколоти голкою для підшкірних ін'єкцій.

Шлях введення відповідає відомим і загальноприйнятим способам, таким як одноразовий або багаторазовий болюс або інфузія протягом тривалого періоду часу відповідним способом, наприклад, ін'єкція або інфузія за допомогою підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньочеревного, внутрішньом'язового, внутрішньоартеріального, внутрішньоосередкового або внутрішньосуглобового шляху, місцеве введення, інгаляція або засоби уповільненого або пролонгованого вивільнення.

Склад, описаний в даному документі, може також містити більше однієї активної сполуки, якщо це необхідно для конкретного показання, що підлягає лікуванню, переважно сполуки з додатковими активностями, які не чинять несприятливого впливу один на одного. Альтернативно або додатково композиція може містити цитотоксичний засіб, цитокін або засіб, що інгібує рост. Такі молекули відповідно присутні в комбінації в кількостях, ефективних для передбачуваної мети.

Даний винахід відноситься до композицій, що містять популяцію кон'югатів антитіла до TF з лікарським засобом або їх антигенз'являючих фрагментів, як описано в даному документі, для застосування в способі лікування раку шийки матки, як описано в даному документі. Відповідно до деяких аспектів в даному документі передбачені композиції, що містять популяцію кон'югатів антитіла з лікарським засобом, причому кон'югати антитіла з лікарським засобом містять лінкер, прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, таке як тизотумаб. Відповідно до деяких варіантів здійснення p позначає число от 3 до 5. Відповідно до деяких варіантів здійснення середнє значення p в композиції становить близько 4. Відповідно до деяких варіантів здійснення популяція являє собою змішану популяцію кон'югатів антитіла з лікарським засобом, в якій p варіюється від 1 до 8 для кон'югату антитіла з лікарським засобом. Відповідно до деяких варіантів здійснення популяція являє собою гомогенну популяцію кон'югатів антитіла з лікарським засобом, при цьому кожен кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується однаковим значенням p .

Відповідно до деяких варіантів здійснення композицію, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом або його антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі, такий як, наприклад, тизотумаб-ведотин, вводять спільно з композицією, що містить засіб на основі платини, як описано в даному документі, такий як, наприклад, карбоплатин. Відповідно до деяких варіантів здійснення спільне введення є одночасним або послідовним. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, вводять одночасно із засобом на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення одночасне означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини вводять суб'єкту з інтервалом, що становить менше ніж приблизно одну годину, наприклад, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 30 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 15 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 10 хвилин, або з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 5 хвилин. Відповідно до деяких варіантів здійснення одночасне означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини вводять суб'єкту з інтервалом, що становить менше ніж одну годину, наприклад, з інтервалом, що становить менше ніж 30 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж 15 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж 10 хвилин, або з інтервалом, що становить менше ніж 5 хвилин. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом вводять послідовно із засобом на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення послідовне введення означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і засіб на основі платини вводять з інтервалом, що становить щонайменше 1 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 2 години, з інтервалом, що становить щонайменше 3 години, з інтервалом, що становить щонайменше 4 години, з інтервалом, що становить щонайменше 5 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 6 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 7 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 8 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 9 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 10 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 11 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 12 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 13 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 14 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 15 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 16 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 17 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 18 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 19 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 20 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 21 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 22 години, з інтервалом, що становить щонайменше 23 години, з інтервалом, що становить щонайменше 24 години, з інтервалом, що становить щонайменше 2 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 4 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 5 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 6 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 7 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 2 тижні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 тижні, або з інтервалом, що становить щонайменше 4 тижні. Відповідно до деяких варіантів здійснення композицію, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, і/або засіб на основі платини, як описано в даному документі, вводять спільно з одним або більше терапевтичними засобами для усунення або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ. Відповідно до деяких варіантів здійснення композицію, що містить кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, і/або засіб на основі платини, як описано в даному документі, вводять спільно з одним або більше терапевтичними засобами для запобігання розвитку небажаного явища або зниження тяжкості небажаного явища.

Відповідно до деяких варіантів здійснення композицію, що містить кон'югат антитіла до TF з

лікарським засобом, як описано в даному документі, такий як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і/або засіб на основі платини, як описано в даному документі, такий як, наприклад, карбоплатин, вводять спільно з одним або більше додатковими терапевтичними засобами. Відповідно до деяких варіантів здійснення спільне введення є одночасним або послідовним. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, як описано в даному документі, і/або засіб на основі платини, як описано в даному документі, вводять одночасно з одним або більше додатковими терапевтичними засобами. Відповідно до деяких варіантів здійснення одночасне означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини і один або більше терапевтичних засобів вводять суб'єкту з інтервалом, що становить менше ніж приблизно одну годину, наприклад, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 30 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 15 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 10 хвилин, або з інтервалом, що становить менше ніж приблизно 5 хвилин. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини вводять послідовно з одним або більше додатковими терапевтичними засобами. Відповідно до деяких варіантів здійснення одночасне означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини і один або більше терапевтичних засобів вводять суб'єкту з інтервалом, що становить менше ніж одну годину, наприклад, з інтервалом, що становить менше ніж 30 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж 15 хвилин, з інтервалом, що становить менше ніж 10 хвилин, або з інтервалом, що становить менше ніж 5 хвилин. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини вводять послідовно з одним або більше додатковими терапевтичними засобами. Відповідно до деяких варіантів здійснення послідовне введення означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини і одне або більше додаткових терапевтичних засобів вводять з інтервалом, що становить щонайменше 1 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 2 години, з інтервалом, що становить щонайменше 3 години, з інтервалом, що становить щонайменше 4 години, з інтервалом, що становить щонайменше 5 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 6 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 7 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 8 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 9 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 10 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 11 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 12 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 13 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 14 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 15 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 16 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 17 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 18 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 19 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 20 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 21 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 22 години, з інтервалом, що становить щонайменше 23 години, з інтервалом, що становить щонайменше 24 години, з інтервалом, що становить щонайменше 2 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 4 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 5 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 6 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 7 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 2 тижні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 тижні, або з інтервалом, що становить щонайменше 4 тижні.

явищ. Відповідно до деяких варіантів здійснення послідовне введення означає, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини і одне або більше додаткових терапевтичних засобів вводять з інтервалом, що становить щонайменше 1 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 2 години, з інтервалом, що становить щонайменше 3 години, з інтервалом, що становить щонайменше 4 години, з інтервалом, що становить щонайменше 5 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 6 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 7 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 8 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 9 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 10 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 11 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 12 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 13 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 14 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 15 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 16 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 17 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 18 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 19 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 20 годин, з інтервалом, що становить щонайменше 21 годину, з інтервалом, що становить щонайменше 22 години, з інтервалом, що становить щонайменше 23 години, з інтервалом, що становить щонайменше 24 години, з інтервалом, що становить щонайменше 2 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 4 дні, з інтервалом, що становить щонайменше 5 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 6 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 7 днів, з інтервалом, що становить щонайменше 2 тижні, з інтервалом, що становить щонайменше 3 тижні, або з інтервалом, що становить щонайменше 4 тижні. Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом і/або засіб на основі платини вводять до введення одного або більше терапевтичних засобів для усунення або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ. Відповідно до деяких варіантів здійснення один або більше терапевтичних засобів для усунення або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ вводять до введення кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини.

V. готові вироби і набори

Відповідно до іншого аспекту, передбачено готовий виріб або набір, які містять кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом, описаний в даному документі, такий як, наприклад, тизотумаб-ведотин, і/або засіб на основі платини, описаний в даному документі, такий як, наприклад, карбоплатин. Готовий виріб або набір можуть додатково містити інструкції по застосуванню кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини в способах відповідно до даного винаходу. Таким образом, відповідно до визначених варіантів здійснення готовий виріб або набір містить інструкції по застосуванню кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини в способах лікування раку (наприклад, раку сечового міхура або раку шийки матки) у суб'єкта, що включають введення суб'єкту ефективної кількості кон'югату антитіла до TF з лікарським засобом і/або засобу на основі платини. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак являє собою рак сечового міхура. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак являє собою рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою метастатичний рак і рецидивний рак. Відповідно до деяких варіантів здійснення рак шийки матки являє собою рецидивний рак. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки. Відповідно до деяких варіантів здійснення суб'єкт являє собою людину.

Готовий виріб або набір можуть додатково містити контейнер. Відповідні контейнери включають в себе, наприклад, пляшки, флакони (наприклад, двокамерні флакони), шприци (такі як одно- або двокамерні шприци) і пробірки. Відповідно до деяких варіантів здійснення контейнер являє собою флакон. Контейнер може бути виготовлений з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер містить склад.

Виріб або набір можуть додатково містити етикетку або вкладиш в упаковку, які знаходяться на контейнері або прикріплені до нього і можуть містити вказівки по розведенню і/або застосуванню складу. На етикетці або вкладиші в упаковку може бути додатково зазначено, що склад застосовується або призначений для підшкірного, внутрішньовенного (наприклад, інфузії) або інших способів введення для лікування раку у суб'єкта, такого як рак сечового міхура або рак шийки матки, описаний в даному документі (наприклад, поширений рак шийки матки, наприклад рак шийки матки 3 ступеня або 4 ступеня або метастатичний рак шийки матки). Контейнер, що містить композицію, може являти собою флакон для одноразового використання або флакон для багаторазового використання, що дозволяє повторно вводити приготований склад. Готовий виріб або набір можуть додатково містити другий контейнер, що містить відповідний розчинник. Готовий виріб або набір можуть додатково включати в себе інші матеріали, бажані з комерційної, терапевтичної та користувацької

точок зору, включаючи в себе інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци і вкладиші в упаковки з інструкціями по застосуванню.

Готовий виріб або набір в даному документі не обов'язково додатково містить контейнер, що містить другий лікарський засіб, при цьому кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом являє собою перший лікарський засіб, і цей виріб або набір додатково містить інструкції на етикетці або вкладиші в упаковку по лікуванню суб'єкта за допомогою другого лікарського засобу в ефективній кількості. Відповідно до деяких варіантів здійснення другий лікарський засіб являє собою засіб на основі платини, як описано в даному документі. Відповідно до деяких варіантів здійснення на етикетці або вкладиші в упаковку зазначено, що перший і другий лікарські засоби слід вводити послідовно або одночасно, як описано в даному документі.

Готовий виріб або набір в даному документі не обов'язково додатково містить контейнер, що містить третій лікарський засіб, при цьому третій лікарський засіб призначений для усунення або зниження тяжкості одного або більше небажаних явищ, причому кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом являє собою перший лікарський засіб, засіб на основі платини являє собою другий лікарський засіб, і цей виріб або набір додатково містить інструкції на етикетці або вкладиші в упаковку для лікування суб'єкта третім лікарським засобом в ефективній кількості. Відповідно до деяких варіантів здійснення на етикетці або вкладиші в упаковку зазначено, що перший, другий і третій лікарські засоби слід вводити послідовно або одночасно, як описано в даному документі, наприклад, при цьому на етикетці або вкладиші в упаковку зазначено, що кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом слід вводити першим, потім слід вводити засіб на основі платини, а потім слід вводять третій лікарський засіб.

Відповідно до деяких варіантів здійснення кон'югат антитіла до TF з лікарським засобом та/або засіб на основі платини присутній в контейнері в вигляді порошку. Відповідно до деяких варіантів здійснення ліофілізований порошок знаходиться в герметично закритому контейнері, такому як флакон, ампула або саше, з зазначенням кількості активного засобу. Коли фармацевтичний препарат вводять шляхом ін'єкції, може бути надана, наприклад, ампула зі стерильною водою для ін'єкцій або фізіологічним розчином, необов'язково як частина набору, так щоб інгредієнти можна було змішати перед введенням. Такі набори можуть додатково включати в себе при необхідності один або більше різних загальноприйнятих фармацевтичних компонентів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери і т.д., що буде очевидно фахівцям у даній галузі техніки. У набір також можуть бути включені друковані інструкції, або у вигляді вкладишів, або у вигляді етикеток, із зазначенням кількості компонентів для введення, інструкції по введенню і/або інструкції по змішуванню компонентів.

vii. Ілюстративні ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Серед передбачених в даному документі варіантів здійснення:

1. Спосіб лікування раку у суб'єкта, причому спосіб включає введення суб'єкту засобу на основі платини і кон'югату 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

2. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 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. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

4. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

5. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

6. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 2, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

7. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 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. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 7, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

9. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 7, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

10. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-9, при якому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

11. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 10, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

12. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 10, при якому засіб на основі платини вводять в дозі,

що становить AUC=5.

13. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 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. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 13, при якому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

15. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 13, при якому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.

16. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-15, при якому рак являє собою рак сечового міхура.

17. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-15, при якому рак являє собою рак шийки матки.

18. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 17, при якому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.

19. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 18, при якому радикальне лікування включає променеву терапію і/або екзентерацію.

20. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 17, при якому суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки.

21. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 17-20, при якому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

22. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 17-21, при якому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.

23. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 22, при якому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

24. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 22 або 23, при якому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.

25. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 17-24, при якому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

26. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-25, при якому монометилауристатин являє собою монометилауристатин E (MMAE).

27. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-26, при якому антитіло до TF або його антигенз'в'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигенз'в'язуючий фрагмент.

28. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-27, при якому антитіло до TF або його антигенз'в'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

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

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

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

причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

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

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

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до TF або його антигенз'в'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

29. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-28, при якому антитіло до TF або його антигенз'в'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8.

30. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-29, при якому антитіло до TF або його антигенз'в'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

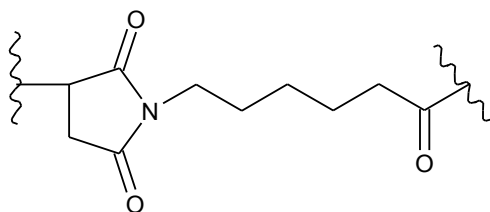
31. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-30, при якому антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.

32. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-31, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигенз'в'язуючим фрагментом і монометилауристатином.

33. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 32, при якому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.

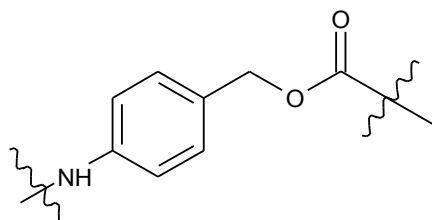
34. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 33, при якому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

а) MC являє собою:



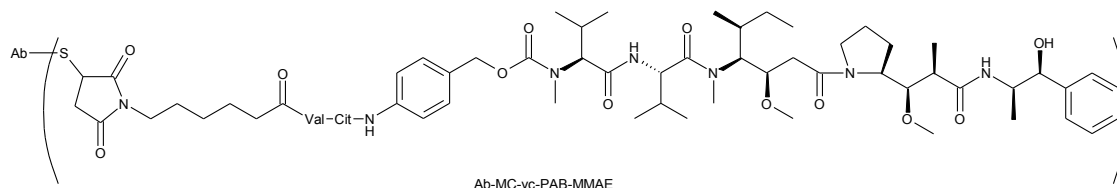
б) vc являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



35. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 32-34, при якому лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

36. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 35, при якому лінкер прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

37. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 36, при якому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

38. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-37, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

39. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-38, при якому шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

40. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-39, при якому засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксаліплатину і недаплатину.

41. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-39, при якому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

42. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-39, при якому засіб на основі платини являє собою цисплатин.

43. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-42, при якому шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним.

44. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-43, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

45. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-43, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

46. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-45, 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.

47. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-46, при якому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

48. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 47, при якому один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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.

49. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-48, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

50. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-49, 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 %.

51. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-50, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

52. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-51, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

53. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-52, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

54. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-53, 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.

55. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-54, 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.

56. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 54 або варіанту здійснення 55, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

57. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 54 або варіанту здійснення 55, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

58. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 54 або варіанту здійснення 55, при якому одне або

більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

59. Спосіб відповідно до варіанту здійснення 54 або варіанту здійснення 55, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і/або кератит, і додатковий засіб являє собою змашувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб і/або стероїдні очні краплі.

60. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-59, при якому суб'єкт являє собою людину.

61. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-60, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

62. Спосіб відповідно до одного з варіантів здійснення 1-61, при якому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

63. Набір, що містить наступне:

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

(b) дозування в діапазоні від близько 0,9 мг/кг до близько 2,1 мг/кг кон'югату 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним; і

(c) інструкції із застосування засобу на основі платини і кон'югату антитіла з лікарським засобом у відповідності зі способом відповідно до одного з варіантів здійснення 1-62.

64. Набір відповідно до варіанту здійснення 63, в якому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

65. Набір відповідно до варіанту здійснення 63 або варіанту здійснення 64, в якому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

66. Кон'югат антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, для застосування при лікуванні раку у суб'єкта, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

67. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 66, причому 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.

68. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 67, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

69. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 67, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

70. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 67, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

71. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 67, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

72. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-71, причому 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.

73. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 72, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

74. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 72, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

75. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-74, причому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

76. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 75, причому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

77. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 75, причому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5.

78. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-77, причому 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.

79. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 78, причому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

80. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 78,

причому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.

81. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-80, причому рак являє собою рак сечового міхура.

82. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-80, причому рак являє собою рак шийки матки.

83. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 82, причому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.

84. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 83, причому радикальне лікування включає променеви терапію і/або екзентерацію.

85. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 82, причому суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки.

86. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 82-85, причому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

87. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 82-86, причому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.

88. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 87, причому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

89. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 87 або 88, причому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.

90. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 82-89, причому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

91. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-90, в якому монометилауристатин являє собою монометилауристатин Е (ММАЕ).

92. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-91, в якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.

93. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-92, в якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

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

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

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

причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

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

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

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

94. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-93, в якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8.

95. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-94, в якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

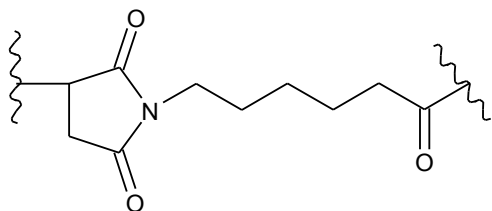
96. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-95, в якому антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.

97. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-96, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом і монометилауристатином.

98. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 97, в якому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.

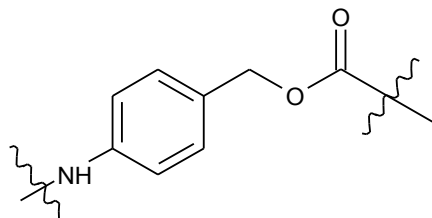
99. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 98, в якому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

а) MC являє собою:



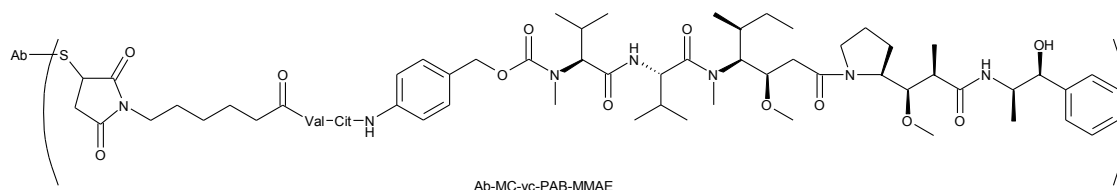
b) вс являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



100. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 97-99, в якому лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

101. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 100, в якому лінкер прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

102. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 101, причому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

103. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-102, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

104. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-103, причому шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

105. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-104, причому засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину і недаплатину.

106. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-104, причому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

107. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-104, причому засіб на основі платини являє собою цисплатин.

108. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-107, причому шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним.

109. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-108, причому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

110. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-108, причому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

111. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-110, причому 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.

112. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-111, причому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

113. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 112, причому один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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.

114. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-113, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

115. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-114, причому 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 %.

116. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-115, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

117. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-116, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

118. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-117, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

119. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-118, причому 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.

120. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-119, причому 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.

121. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 119 або варіанту здійснення 120, причому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

122. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 119 або варіанту здійснення 120, причому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

123. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 119 або варіанту здійснення 120, причому одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

124. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до варіанту здійснення 119 або варіанту здійснення 120, причому 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.

125. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-124, причому суб'єкт являє собою людину.

126. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-125, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

127. Кон'югат антитіла з лікарським засобом для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 66-126, причому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

128. Застосування кон'югату антитіла з лікарським засобом, який зв'язується з TF, для виробництва лікарського засобу для лікування раку у суб'єкта, причому 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

129. Застосування відповідно до варіанту здійснення 128, 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.

130. Застосування відповідно до варіанту здійснення 129, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

131. Застосування відповідно до варіанту здійснення 129, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

132. Застосування відповідно до варіанту здійснення 129, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

133. Застосування відповідно до варіанту здійснення 129, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

134. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-133, 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.

135. Застосування відповідно до варіанту здійснення 134, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

136. Застосування відповідно до варіанту здійснення 134, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

137. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-136, при якому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

138. Застосування відповідно до варіанту здійснення 137, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

139. Застосування відповідно до варіанту здійснення 137, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5.

140. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-139, 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.

141. Застосування відповідно до варіанту здійснення 140, при якому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

142. Застосування відповідно до варіанту здійснення 140, при якому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.

143. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-142, при якому рак являє собою рак сечового міхура.

144. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-142, при якому рак являє собою

рак шийки матки.

145. Застосування відповідно до варіанту здійснення 144, причому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.

146. Застосування відповідно до варіанту здійснення 145, при якому радикальне лікування включає променеву терапію і/або екзентерацію.

147. Застосування відповідно до варіанту здійснення 144, при якому суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки.

148. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 144-147, при якому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

149. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 144-148, при якому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.

150. Застосування відповідно до варіанту здійснення 149, при якому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

151. Застосування відповідно до варіанту здійснення 149 або 150, при якому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.

152. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 144-151, при якому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

153. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-152, при якому монометилауристатин являє собою монометилауристатин Е (MMAE).

154. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-153, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.

155. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-154, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

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

причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

- (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:5; і
- (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до

TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

156. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-155, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8.

157. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-156, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

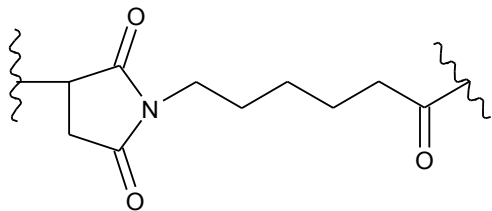
158. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-157, при якому антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.

159. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-158, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом і монометилауристатином.

160. Застосування відповідно до варіанту здійснення 159, при якому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.

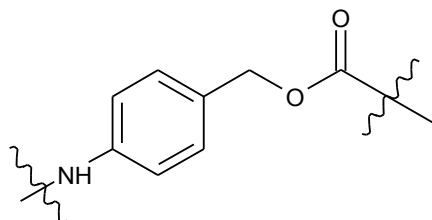
161. Застосування відповідно до варіанту здійснення 160, при якому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

- а) MC являє собою:



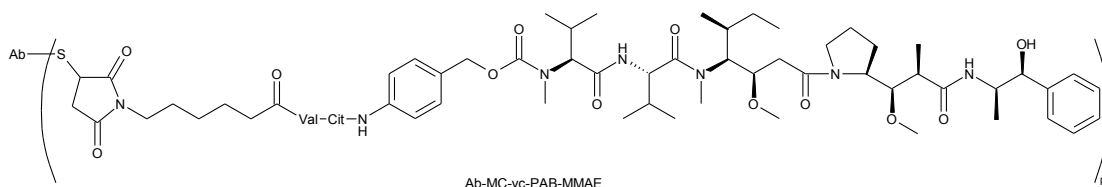
b) вс являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



162. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 159-161, при якому лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

163. Застосування відповідно до варіанту здійснення 162, при якому лінкер прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

164. Застосування відповідно до варіанту здійснення 163, при якому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

165. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-164, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

166. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-165, при якому шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

167. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-166, при якому засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксаліплатину і неадаплатину.

168. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-166, при якому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

169. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-166, при якому засіб на основі платини являє собою цисплатин.

170. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-169, при якому шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним.

171. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-170, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

172. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-170, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

173. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-172, 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.

174. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-173, при якому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

175. Застосування відповідно до варіанту здійснення 174, при якому один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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.

176. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-175, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

177. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-176, 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 %.

178. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-177, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

179. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-178, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

180. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-179, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

181. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-180, 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.

182. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-181, 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.

183. Застосування відповідно до варіанту здійснення 181 або варіанту здійснення 182, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

184. Застосування відповідно до варіанту здійснення 181 або варіанту здійснення 182, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

185. Застосування відповідно до варіанту здійснення 181 або варіанту здійснення 182, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

186. Застосування відповідно до варіанту здійснення 181 або варіанту здійснення 182, 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.

187. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-186, при якому суб'єкт являє собою людину.

188. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-187, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

189. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 128-188, при якому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

190. Засіб на основі платини для застосування при лікуванні раку у суб'єкта, причому засіб на основі платини призначений для введення або його слід вводити 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

191. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 190, причому 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.

192. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 191, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

193. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 191, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

194. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 191, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

195. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 191, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

196. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-195, причому 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.

197. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 196, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

198. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 196, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

199. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-198, причому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

200. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 199, причому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

201. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 199, причому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5.

202. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-201, причому 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.

203. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 202, причому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

204. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 202, причому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.

205. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-204, причому рак являє собою рак сечового міхура.

206. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-204, причому рак являє собою рак шийки матки.

207. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 206, причому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.

208. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 207, причому радикальне лікування включає променеву терапію і/або екзентерацію.

209. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 206, причому суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки.

210. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 206-209, причому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

211. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 206-210, причому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.

212. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 211, причому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

213. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 211 або 212, причому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.

214. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 206-213, причому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

215. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-214, причому монометилауристатин являє собою монометилауристатин Е (ММАЕ).

216. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-215, причому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.

217. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-216, причому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

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

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

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

причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

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

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

(iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

218. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-217, причому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8.

219. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-218, причому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

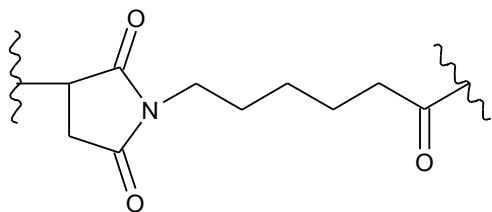
220. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-219, причому антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.

221. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-220, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом і монометилауристатином.

222. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 221, причому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.

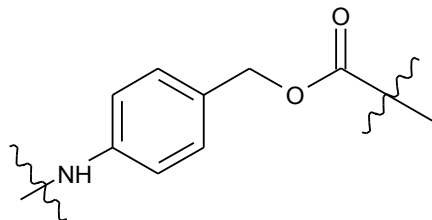
223. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 222, причому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

а) MC являє собою:



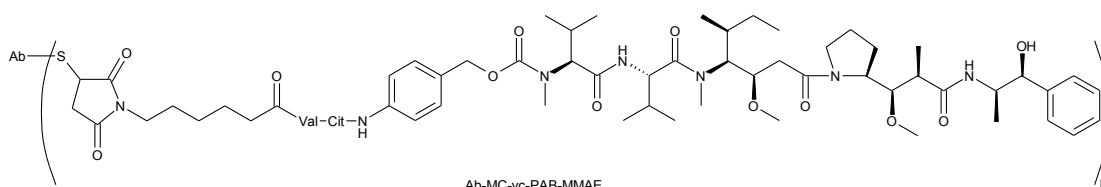
б) vc являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



224. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 221-223, причому лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

225. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 224, причому лінкер прикріплений до MMAE), причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

226. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 225, причому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

227. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-226, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

228. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-227, причому шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

229. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-228, причому засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину і недаплатину.

230. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-228, причому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

231. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-228, причому засіб на основі платини являє собою цисплатин.

232. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-231, причому шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним.

233. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-232, причому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

234. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-232, причому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

235. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-234, причому 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.

236. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-235, причому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

237. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 236, причому один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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.

238. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-

237, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

239. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-238, причому 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 %.

240. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-239, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

241. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-240, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

242. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-241, причому 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

243. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-242, причому 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.

244. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-243, причому 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.

245. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 243 або варіанту здійснення 244, причому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

246. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 243 або варіанту здійснення 244, причому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

247. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 243 або варіанту здійснення 244, причому одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

248. Засіб на основі платини для застосування відповідно до варіанту здійснення 243 або варіанту здійснення 244, причому одне або більше небажаних явищ являють собою кон'юнктивіт і/або кератит, і додатковий засіб являє собою змачувальні очні краплі без консервантів, офтальмологічний судинозвужувальний засіб і/або стероїдні очні краплі.

249. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-

248, причому суб'єкт являє собою людину.

250. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-249, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

251. Засіб на основі платини для застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 190-250, причому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

252. Застосування засобу на основі платини для виробництва лікарського засобу для лікування раку у суб'єкта, причому 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 монометилауристатином або його функціональним аналогом або його функціональним похідним.

253. Застосування відповідно до варіанту здійснення 252, 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.

254. Застосування відповідно до варіанту здійснення 253, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 1,3 мг/кг.

255. Застосування відповідно до варіанту здійснення 253, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 1,3 мг/кг.

256. Застосування відповідно до варіанту здійснення 253, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить близько 2,0 мг/кг.

257. Застосування відповідно до варіанту здійснення 253, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять в дозі, що становить 2,0 мг/кг.

258. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-257, 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.

259. Застосування відповідно до варіанту здійснення 258, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

260. Застосування відповідно до варіанту здійснення 258, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять один раз кожні 3 тижні.

261. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-260, при якому засіб на основі платини вводять в дозі від близько AUC=4 до близько AUC=6.

262. Застосування відповідно до варіанту здійснення 261, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить близько AUC=5.

263. Застосування відповідно до варіанту здійснення 261, при якому засіб на основі платини вводять в дозі, що становить AUC=5.

264. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-263, 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.

265. Застосування відповідно до варіанту здійснення 264, при якому засіб на основі платини вводять один раз приблизно кожні 3 тижні.

266. Застосування відповідно до варіанту здійснення 264, при якому засіб на основі платини вводять один раз кожні 3 тижні.

267. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-266, при якому рак являє собою рак сечового міхура.

268. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-266, при якому рак являє собою рак шийки матки.

269. Застосування відповідно до варіанту здійснення 268, при якому суб'єкт не є кандидатом на радикальне лікування.

270. Застосування відповідно до варіанту здійснення 269, при якому радикальне лікування включає променеви терапію і/або екзентерацію.

271. Застосування відповідно до варіанту здійснення 268, при якому суб'єкт не отримав попередню системну терапію щодо раку шийки матки.

272. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 268-271, при якому рак шийки матки являє собою аденокарциному, аденосквамозну карциному або плоскоклітинну карциному.

273. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 268-272, при якому рак шийки матки являє собою поширений рак шийки матки.

274. Застосування відповідно до варіанту здійснення 273, при якому поширений рак шийки матки являє собою рак шийки матки 3 стадії або 4 стадії.

275. Застосування відповідно до варіанту здійснення 273 або 274, при якому поширений рак шийки матки являє собою метастатичний рак шийки матки.

276. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 268-275, при якому рак шийки матки являє собою рецидивний рак шийки матки.

277. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-276, при якому монометилауристатин являє собою монометилауристатин Е (ММАЕ).

278. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-277, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою моноклональне антитіло або його моноклональний антигензв'язуючий фрагмент.

279. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-278, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить наступне:

- (i) CDR-H1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:1;
 - (ii) CDR-H2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:2; і
 - (iii) CDR-H3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:3; і
- причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить наступне:

- (i) CDR-L1, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:5; і
- (iii) CDR-L3, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:6, причому CDR антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента визначені відповідно до системи нумерації IMGT.

280. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-279, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, щонайменше на 85 % ідентичну амінокислотній послідовності згідно SEQ ID NO:8.

281. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-280, при якому антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент кон'югату антитіла з лікарським засобом містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність згідно SEQ ID NO:8.

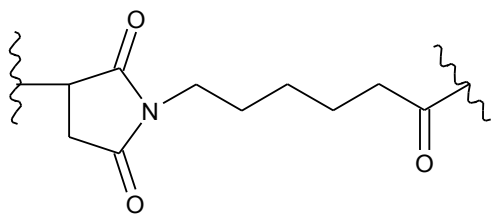
282. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-281, при якому антитіло до TF кон'югату антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб.

283. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-282, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом додатково містить лінкер між антитілом к TF або його антигензв'язуючим фрагментом і монометилауристатином.

284. Застосування відповідно до варіанту здійснення 283, при якому лінкер являє собою розщеплюваний пептидний лінкер.

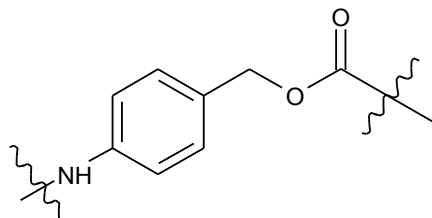
285. Застосування відповідно до варіанту здійснення 284, при якому розщеплюваний пептидний лінкер характеризується формулою: -MC-vc-PAB-, де:

а) MC являє собою:



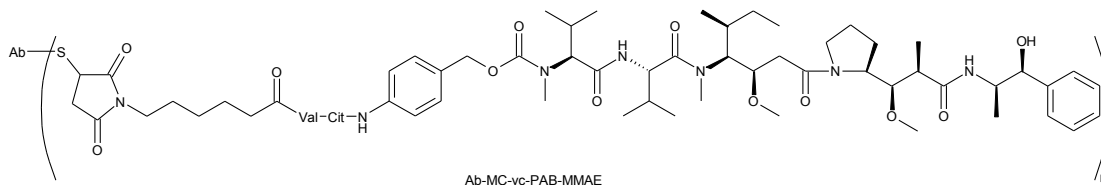
б) vc являє собою дипептид валін-цитрулін, і

с) PAB являє собою:



286. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 283-285, при якому лінкер прикріплений до сульфгідрильних залишків антитіла до TF, отриманого шляхом часткового відновлення або повного відновлення антитіла до TF або його антигензв'язуючого фрагмента.

287. Застосування відповідно до варіанту здійснення 286, при якому лінкер прикріплений до MMAE, причому кон'югат антитіла з лікарським засобом характеризується наступною структурою:



де p позначає число від 1 до 8, S представляє сульфгідрильний залишок антитіла до TF, і Ab означає антитіло до TF або його антигензв'язуючий фрагмент.

288. Застосування відповідно до варіанту здійснення 287, при якому середнє значення p в популяції кон'югатів антитіла з лікарським засобом становить близько 4.

289. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-288, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом являє собою тизотумаб-ведотин.

290. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-289, при якому шлях введення для кон'югату антитіла з лікарським засобом є внутрішньовенним.

291. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-290, при якому засіб на основі платини вибрано з групи, що складається з карбоплатину, цисплатину, оксалиплатину і недаплатину.

292. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-290, при якому засіб на основі платини являє собою карбоплатин.

293. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-290, при якому засіб на основі платини являє собою цисплатин.

294. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-293, при якому шлях введення для засобу на основі платини є внутрішньовенним.

295. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-294, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять послідовно.

296. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-294, при якому засіб на основі платини і кон'югат антитіла з лікарським засобом вводять одночасно.

297. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-296, 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.

298. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-297, при якому один або більше терапевтичних ефектів у суб'єкта поліпшуються після введення кон'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини відносно вихідного рівня.

299. Застосування відповідно до варіанту здійснення 298, при якому один або більше терапевтичних ефектів вибрано 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.

300. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-299, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

301. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-300, 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 %.

302. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-301, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

303. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-302, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

304. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-303, 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'югату антитіла з лікарським засобом і засобу на основі платини.

305. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-304, 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.

306. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-305, 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.

307. Застосування відповідно до варіанту здійснення 305 або варіанту здійснення 306, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою наступне: крововилив, нудота, алопеція, кон'юнктивіт, кератит, виразка кон'юнктиви, мукозит, запор, зниження апетиту, діарея, блювота, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, зниження кількості тромбоцитів або посилення кровотечі.

308. Застосування відповідно до варіанту здійснення 305 або варіанту здійснення 306, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою небажане явище 3 ступеня або вище.

309. Застосування відповідно до варіанту здійснення 305 або варіанту здійснення 306, при якому одне або більше небажаних явищ являють собою серйозне небажане явище.

310. Застосування відповідно до варіанту здійснення 305 або варіанту здійснення 306, 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.

311. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-310, при якому суб'єкт являє собою людину.

312. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-311, при якому кон'югат антитіла з лікарським засобом знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить кон'югат антитіла з лікарським засобом і фармацевтичний прийнятний носій.

313. Застосування відповідно до одного з варіантів здійснення 252-311, при якому засіб на основі платини знаходиться у фармацевтичній композиції, що містить засіб на основі платини і фармацевтичний прийнятний носій.

Цей винахід буде зрозумілий в більш повному обсязі з посиланням на наступні приклади. Однак їх не слід розглядати як обмежуючі обсяг даного винаходу. Зрозуміло, що приклади і варіанти здійснення, описані в даному документі, призначені тільки для ілюстративних цілей, і що різні модифікації або зміни в їх світлі будуть запропоновані фахівцям у даній галузі техніки і повинні бути включені в сутність і обсяг даної заявки і в обсяг прикладеної формули винаходу.

Приклади

Приклад 1: Протипухлинна активність тизотумаб-ведотину в комбінації із засобом на основі платини в моделі раку шийки матки на мишах

Тизотумаб-ведотин являє собою кон'югат антитіла з лікарським засобом, що містить антитіло, яке зв'язується з тканинним фактором (TF), розщеплюваний протеазою лінкер і засіб MMAE, що руйнує мікротрубочки. TF являє собою білок, який аномально експресують у великій кількості пухлин, включаючи в себе рак шийки матки, і асоційований з поганим прогнозом. Див. Förster Y et al. Clin Chim

Acta. 364(1-2):12-21, 2006 і Cocco E et al. BMC Cancer. 11:263, 2011. Тизотумаб-ведотин селективно націлений на TF для доставки клінічно підтвердженого токсичного навантаження до пухлинних клітин. Див. Breij EC et al. Cancer Res. 74(4):1214-1226, 2014 і Chu AJ. Int J Inflam. 2011; 2011. doi: 10.4061/2011/367284.

Цисплатин, засіб на основі платини, використовують в комбінації з паклітакселом, інгібітором мікротрубочок, в якості стандартного варіанту лікування для лікування стадії IVB, рецидивної або персистуючої карциноми шийки матки. Див. Kitagawa R et al., J Clin Oncol., 33:2129-2135, 2015. Комбінацію тизотумаб-ведотину із засобом на основі платини, таким як цисплатин, оцінювали в даному документі для лікування раку шийки матки.

Матеріали та методи

Протипухлинну ефективність *in vivo* тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином оцінювали на моделі у мишей з отриманим від пацієнта ксенотрансплантатом (PDX) на безтимусних мишах BALB/c (Crown Bioscience Inc.). Ксенотрансплантати отримували із зразків пухлин від пацієнтів з раком. Встановлення моделі PDX та отримання її характеристик проводили після первинної імплантації безтимусним мишам. Проводили пасаж ксенотрансплантатів пухлини приблизно від трьох до п'яти разів до встановлення стабільної структури росту. Фрагменти пухлини отримували з ксенотрансплантатів при серійному пасажі у безтимусних мишей. Пухлини розрізали на фрагменти діаметром 2-3 мм і поміщали в фізіологічний розчин з фосфатним буфером (PBS) до підшкірної імплантації. В цьому експерименті використовували PDX-модель раку шийки матки (модель ксенотрансплантата шийки матки HuPrime® CV1248 [R4P5]; Crown Bioscience Inc.). Розмір пухлини визначали штангенциркулем щонайменше два рази на тиждень, і об'єм пухлини розраховували як $0,5 \times \text{довжина} \times \text{ширина}^2$. Коли пухлини досягли об'єму 200 мм³, мишей випадковим чином розділили на 11 груп (7-8 мишей на групу лікування). Мишам вводили наступні внутрішньовенні ін'єкції: 1) тизотумаб-ведотин окремо на рівні дози, що становить 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг або 4 мг/кг, що вводять в день 0 і день 7 лікування; 2) цисплатин окремо в дозі, що становить 4 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14 лікування; 3) тизотумаб-ведотин на рівні дози, що становить 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг або 4 мг/кг, що вводять в день 0 і день 7 лікування в комбінації з цисплатином в дозі, що становить 4 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14 лікування; 4) ізотипний контроль IgG1 в дозі, що становить 4 мг/кг, що вводять в день 0 і день 7 лікування; або 5) контроль IgG1-MMAE в дозі, що становить 4 мг/кг, що вводять в день 0 і день 7 лікування. Спостерігали за мишами на предмет виявлення клінічних ознак хвороби. Мишей утримували в індивідуально вентильованих (IVC) клітках, по чотири або п'ять мишей на клітку, і ідентифікували за допомогою вушних бирок.

Щоб визначити, чи спостерігалися статистично значущі відмінності між об'ємами пухлин в контрольних групах і групах лікування, об'єми пухлини в групах лікування порівнювали з такими в контрольній групі (наприклад, групи лікування в порівнянні з контролем IgG1-MMAE) з використанням аналізу Манна-Уїтні в останній день, коли всі групи були інтактними, тобто на 38-й день. Для аналізу виживаності (порогове значення об'єму пухлини становить 1000 мм³). Аналіз Кокса-Мантела проводили на графіках Каплана-Мейєра з пороговим значенням, встановленим при об'ємі пухлини > 1000 мм³.

Результати

Лікування за допомогою тизотумаб-ведотину окремо ефективно інгібувало рост пухлини (Фіг. 1A-C) і збільшувало виживаність (Фіг. 1D і 1E) у моделі раку шийки матки у мишей, як в дозі 2 мг/кг, так і в дозі 4 мг/кг. Лікування за допомогою цисплатину окремо також інгібувало рост пухлини (Фіг. 1A-C) і збільшувало виживаність (Фіг. 1D і 1E). Лікування за допомогою 2 мг/кг або 4 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином посилювало протипухлинну активність в порівнянні з тизотумаб-ведотином окремо або цисплатином окремо (Фіг. 1A-E).

Таблиця А

Статистичний аналіз

	Критерій Манна-Уїтні День 38 р-значення	Критерій Кокса- Мантела р-значення
Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Цисплатин, 4 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE, 4 мг/кг	< 0,05	0,008
Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг у порівнянні з тизотумаб-ведотином, 4 мг/кг	< 0,01	0,001

Тизотумаб-ведотин, 4 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг у порівнянні з цисплатином, 4 мг/кг	< 0,001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг у порівнянні з тизотумаб-ведотином, 2 мг/кг	< 0,01	0,007
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + цисплатин, 4 мг/кг у порівнянні з цисплатином, 4 мг/кг	< 0,001	0,000

Приклад 2: Протипухлинна активність тизотумаб-ведотину в комбінації із засобом на основі платини в моделі раку сечового міхура у мишей

Комбінацію тизотумаб-ведотину із засобом на основі платини, таким як цисплатин, оцінювали в даному документі для лікування раку сечового міхура.

Матеріали і методи

Протипухлинну ефективність *in vivo* тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином оцінювали в моделі PDX у мишей у самок безтимусних мишей CrI:NMRI-Foxn1^{nu} (Envigo RMS SARL, Франція) (Charles River Discovery Research Services). Ксенотрансплантати отримували із зразків пухлин від пацієнтів з раком. Встановлення моделі PDX та отримання її характеристик проводили після первинної імплантації безтимусним мишам. Проводили пасаж ксенотрансплантатів пухлини приблизно від трьох до п'яти разів до встановлення стабільної структури росту. Фрагменти пухлини отримували з ксенотрансплантатів при серійному пасажі у безтимусних мишей. Пухлини розрізали на фрагменти діаметром 2-3 мм і поміщали в фізіологічний розчин з фосфатним буфером (PBS) до підшкірної імплантації. В цьому експерименті використовували модель PDX раку сечового міхура (модель з ксенотрансплантатом сечового міхура BXF1036; Charles River Discovery Research Services). Розмір пухлини визначали штангенциркулем щонайменше два рази на тиждень, і об'єм пухлини розраховували як $0,52 \times \text{довжина} \times \text{ширина}^2$. Коли пухлини досягли об'єму у 50-250 мм³, мишей випадковим чином розділили на 5 груп. Миші отримували таке лікування: 1) тизотумаб-ведотин окремо на рівні дози, що становить 0,5 мг/кг, що вводять в день 1 лікування; 2) цисплатин окремо в дозі, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 1 і день 8 лікування; 3) тизотумаб-ведотин на рівні дози, що становить 0,5 мг/кг, що вводять в день 1 лікування в комбінації з цисплатином в дозі, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 1 і день 8 лікування; 4) ізотипний контроль IgG1 в дозі, що становить 0,5 мг/кг, що вводять в день 1 лікування; або 5) контроль IgG1-MMAE в дозі, що становить 0,5 мг/кг, що вводять в день 1 лікування. Кожен із наступного: ізотипний контроль IgG1, контроль IgG1-MMAE і тизотумаб-ведотин, знаходився в PBS, і їх вводили внутрішньовенно. Цисплатин знаходився в 0,9 % NaCl, і його вводили підшкірно. Спостерігали за мишами на предмет виявлення клінічних ознак хвороби. Мишей утримували в індивідуально вентильованих (IVC) клітках, максимум по п'ять мишей на клітку, і ідентифікували за допомогою вушних бирок.

Щоб визначити, чи спостерігалися статистично значущі відмінності між об'ємами пухлин в контрольних групах і групах лікування, об'єми пухлин в групах лікування порівнювали з такими в контрольних групах (наприклад, контроль IgG1-MMAE, тизотумаб-ведотин окремо або цисплатин окремо) з використанням аналізу Манна-Уїтні в останній день, коли всі групи були інтактними, тобто день 25. Статистичний аналіз різниці між групами, які отримували тизотумаб-ведотин в комбінації з цисплатином, і групами, які отримували або тільки тизотумаб-ведотин, або тільки цисплатин, виконували на 32-й день.

Прогресування пухлини наносили на графік Каплана-Мейєра, з пороговим значенням, встановленим при об'ємі пухлини > 500 мм³. Криві Каплана-Мейєра для мишей, які отримували лікування за допомогою тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином порівнювали з мишами, які отримували лікування за допомогою контролю IgG1-MMAE, тизотумаб-ведотину окремо або цисплатину окремо з використанням аналізу Кокса-Мантела на графіках Каплана-Мейєра.

Результати

Лікування за допомогою тизотумаб-ведотину окремо ефективно інгібувало рост пухлини (Фіг. 2A-C) і збільшувало виживаність (Фіг. 2D) в моделі PDX раку сечового міхура. Лікування за допомогою цисплатину окремо (Фіг. 2A-C) також інгібувало рост пухлини і збільшувало виживаність (Фіг. 2D). Лікування за допомогою тизотумаб-ведотину в комбінації з цисплатином посилювало протипухлинну активність в моделі PDX раку сечового міхура у порівнянні з тизотумаб-ведотином окремо або цисплатином окремо (Фіг. 2A-D). Результати статистичних аналізів показані в таблиці В.

Таблиця В

Статистичний аналіз

	Критерій Манна-Уїтні	Критерій Кокса-Мантела
--	----------------------	------------------------

	p-значення	p-значення
Критерій Манна-Уїтні, день 25		
Тизотумаб-ведотин (0,5 мг/кг) у порівнянні з IgG1-MMAE (0,5 мг/кг)	< 0,001	< 0,0001
Цисплатин (2 мг/кг) у порівнянні з IgG1-MMAE (0,5 мг/кг)	< 0,0001	< 0,01
Тизотумаб-ведотин + цисплатин у порівнянні з IgG1-MMAE	< 0,0001	< 0,0001
Критерій Манна-Уїтні, день 32		
Тизотумаб-ведотин + цисплатин у порівнянні з тизотумаб-ведотином	0,0089	0,011
Тизотумаб-ведотин + цисплатин у порівнянні з цисплатином	<0,001	<0,0001

Приклад 3: Протипухлинна активність тизотумаб-ведотину в комбінації із засобом на основі платини в моделі раку шийки матки на мишах

Комбінацію тизотумаб-ведотину із засобом на основі платини, таким як карбоплатин, оцінювали в даному документі для лікування раку шийки матки.

Матеріали і методи

Протипухлинну ефективність *in vivo* тизотумаб-ведотину в комбінації з карбоплатином оцінювали на моделі у мишей з отриманим від пацієнта ксенотрансплантатом (PDX) на безтимусних мишах BALB/c (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Ксенотрансплантати отримували із зразків пухлин від пацієнтів з раком. Встановлення моделі PDX та отримання її характеристик проводили після первинної імплантації безтимусним мишам. Фрагменти пухлини отримували з ксенотрансплантатів при серійному пасажі у безтимусних мишей. Пухлини розрізали на фрагменти діаметром 2-4 мм і поміщали в фізіологічний розчин з фосфатним буфером (PBS) до підшкірної імплантації. В цьому експерименті використовували PDX-модель раку шийки матки (модель ксенотрансплантата шийки матки HuPrime® CV1248 [P3]; Crown Bioscience Inc.). Розмір пухлини визначали штангенциркулем щонайменше два рази на тиждень, і об'єм пухлини розраховували як $0,5 \times \text{довжина} \times \text{ширина}^2$. Коли пухлини досягли об'єму 150 мм³, мишей випадковим чином розділили на 7 груп (10 мишей на групу лікування). День рандомізації позначали як день 0. Мишам вводили наступні внутрішньовенні ін'єкції: 1) тизотумаб-ведотин окремо на рівні дози, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14; 2) карбоплатин (Selleck Chemicals, № по кат. S121511) окремо в дозі, що становить 40 мг/кг або 80 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14; 3) тизотумаб-ведотин на рівні дози, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14 в комбінації з карбоплатин в дозі, що становить 40 мг/кг або 80 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14; 4) ізотипний контроль IgG1 в дозі, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14; або 5) контроль IgG1-MMAE в дозі, що становить 2 мг/кг, що вводять в день 0, день 7 і день 14. Спостерігали за мишами на предмет виявлення клінічних ознак хвороби. Мишей утримували в індивідуально вентильованих (IVC) клітках, максимум по п'ять мишей на клітку, і ідентифікували за допомогою вушних бирок. Щоб визначити, чи спостерігалися статистично значущі відмінності між об'ємами пухлин в контрольних групах і групах лікування, об'єми пухлин в групах лікування порівнювали з такими в контрольних групах (наприклад, групи лікування в порівнянні з контролем IgG1-MMAE) і групи комбінованого лікування порівнювали з групами, які отримали лікування за допомогою будь-якої із сполук окремо, з використанням аналізу Манна-Уїтні в останній день, коли всі групи були інтактними, тобто день 20. Для аналізу часу виживаності без прогресування (порогове значення розміру пухлини - 750 мм³) виконували аналіз Кокса-Мантела на графіках Каплана-Мейєра.

Лікування за допомогою 2 мг/кг тизотумаб-ведотину окремо ефективно інгібувало рост пухлини (Фіг. 3А і 3В) у моделі PDX раку шийки матки у мишей. Лікування за допомогою карбоплатину окремо в дозі, що становить 40 або 80 мг/кг, не інгібувало рост пухлини (Фіг. 3А і 3В). Лікування за допомогою 2 мг/кг тизотумаб-ведотину в комбінації з 40 мг/кг карбоплатином ефективно посилювало протипухлинну активність в порівнянні з карбоплатином окремо (Фіг. 3А і 3В). Комбінація 2 мг/кг тизотумаб-ведотину і 80 мг/кг карбоплатину ефективно посилювала протипухлинну активність в порівнянні з карбоплатином окремо або тизотумаб-ведотином окремо. Всі комбінації посилювали час виживаності без прогресування (порогове значення розміру пухлини - 750 мм³) в порівнянні із засобами окремо (Фіг. 3С). Результати статистичних аналізів показані в таблиці С.

Таблиця С

Статистичний аналіз

	Середній об'єм пухлини	Відсоткове співвідношення

		мишей з об'ємом пухлини < 750 мм ³
	Критерій Манна-Уїтні день 20 р-значення	Критерій Кокса-Мантела р-значення
Тизотумаб-ведотин у порівнянні з IgG1-MMAE	0,0068	0,171
Карбоплатин, 40 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE	0,5787	0,340
Карбоплатин, 80 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE	0,1716	0,900
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE	< 0,0001	0,019
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг у порівнянні з IgG1-MMAE	< 0,0001	0,003
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг у порівнянні з тизотумаб-ведотином	0,0524	0,029
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 40 мг/кг у порівнянні з карбоплатином, 40 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг у порівнянні з тизотумаб-ведотином	0,0011	0,000
Тизотумаб-ведотин + карбоплатин, 80 мг/кг у порівнянні з карбоплатином, 80 мг/кг	< 0,0001	0,000

Приклад 4: Протипухлинна активність тизотумаб-ведотину в комбінації з карбоплатином в моделі раку шийки матки з ксенотрансплантатом у мишей

Комбінацію тизотумаб-ведотину із засобом на основі платини карбоплатином оцінювали в даному документі для лікування раку шийки матки.

Матеріали і методи

Протипухлинну ефективність *in vivo* тизотумаб-ведотину в комбінації з карбоплатином оцінювали на моделі у мишей з отриманим від пацієнта ксенотрансплантатом (PDX) на безтимусних мишах NMRI nu/nu (модель CEXF633). Ксенотрансплантати отримували із зразків пухлин від пацієнтів з раком. Встановлення моделі PDX та отримання її характеристик проводили після первинної імплантації безтимусним мишам. Проводили пасаж ксенотрансплантатів пухлини приблизно від трьох до п'яти разів до встановлення стабільної структури росту. Фрагменти пухлини отримували з ксенотрансплантатів при серійному пасажі у безтимусних мишей. Пухлини розрізали на фрагменти діаметром 3-4 мм і поміщали в фізіологічний розчин з фосфатним буфером (PBS) до підшкірної імплантації. Розмір пухлини визначали штангенциркулем щонайменше два рази на тиждень, і об'єм пухлини розраховували як $0,5 \times \text{довжина} \times \text{ширина}^2$. Коли пухлини досягли об'єму 50-250 мм³, мишей випадковим чином розділили на 7 груп по 10 мишей на групу лікування. Мишам вводили наступне лікування, причому всі дози вводили раз на тиждень протягом 4 тижнів (QW×4): 1) тизотумаб-ведотин окремо в дозі, що становить 2 мг/кг (внутрішньовенно); 2) карбоплатин окремо в дозі, що становить 40 мг/кг (внутрішньочеревно); 3) тизотумаб-ведотин в дозі, що становить 2 мг/кг (внутрішньовенно) в комбінації з карбоплатином в дозі, що становить 40 мг/кг (внутрішньочеревно); 4) ізотипний контроль IgG1 в дозі, що становить 2 мг/кг (внутрішньовенно); або 5) контроль IgG1-MMAE в дозі, що становить 2 мг/кг (внутрішньовенно).

Середній об'єм пухлини наносили на графік в залежності від групи лікування (Фіг. 4А). Щоб визначити, чи спостерігалися статистично значущі відмінності між об'ємами пухлин в контрольних групах і групах лікування, об'єм пухлин в групах лікування порівнювали з використанням аналізу Манна-Уїтні в останній день, коли всі групи були інтактними (таблиця D). Комбіноване лікування з допомогою тизотумаб-ведотину і карбоплатину було значимо більш ефективним, ніж групи лікування за допомогою окремих засобів в обох моделях, про що свідчить значне зниження розміру пухлини у мишей, які отримали комбіноване лікування. Аналіз виживаності без прогресування (з використанням порогового значення розміру пухлини - 750 мм³) продемонстрував пролонговану виживаність без прогресування групи, що одержувала комбінацію, в порівнянні з лікуванням засобом окремо (аналіз Кокса-Мантела; Фіг. 4В; таблиця D.)

Таблиця D

Порівняльні групи лікування			День аналізу	Об'єм пухлини	Аналіз Каплана-Мейєра щодо виживаності без прогресування
				Критерій Манна-Уїтні р-значення	Критерій Кокса-Мантела р-значення
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	у порівнянні з	IgG1-b12-MMAE, 2 мг/кг	День 41	<0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	у порівнянні з	Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг	День 69	<0,0001	0,000
Тизотумаб-ведотин, 2 мг/кг + карбоплатин, 40 мг/кг	у порівнянні з	Карбоплатин, 40 мг/кг	День 69	<0,0001	0,004

Приклад 5: Випробування фази II тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації із засобом на основі платини при рецидивному у перший раз раку шийки матки або раку шийки матки IVB стадії

Випробування фази I/II продемонструвало стійку ефективність і керований профіль безпеки для 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотину, що вводять суб'єктам з рецидивним, повторюваним і/або метастатичним раком шийки матки (NCT02001623). Ці попередні дані свідчать про позитивний профіль ризику для популяції з вираженою незадоволеною потребою. Необхідні подальші дослідження застосування тизотумаб-ведотину в якості монотерапії та в комбінації з терапевтичними засобами (наприклад, засобом на основі платини) в ширшій когорті пацієнтів з раком шийки матки.

Ефективність, безпеку і переносимість 1,3 мг/кг або 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації з карбоплатином, засобом на основі платини, в якості терапії першої лінії у суб'єктів з рецидивним раком шийки матки або раком шийки матки стадії IVB оцінювали в даному документі

Способи

Це відкрите багатоцентрове випробування фази II оцінює ефективність, безпеку і переносимість тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації з карбоплатином у суб'єктів з рецидивним в перший раз або стадією IVB плоскоклітинного, аденосквамозного раку шийки матки або аденокарциноми шийки матки, які не піддаються радикальному лікуванню за допомогою хірургічного втручання і/або променевої терапії і не отримували раніше системну терапію з приводу рецидиву захворювання або захворювання IVB стадії. Суб'єкти з рецидивним захворюванням, які є кандидатами на радикальне лікування за допомогою екзентерація таза, не допускаються до участі в випробуванні.

Суб'єктів симетрично розподіляють в одну з чотирьох груп лікування. Розподіл проводять таким чином, щоб звести до мінімуму дисбаланс за статусом захворювання (метастатичний/рецидивний) і гістології (плоскоклітинний/не плоскоклітинний). Відповідні для участі в випробуванні суб'єкти отримували тизотумаб-ведотин 1,3 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотин 2,0 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотин 1,3 мг/кг Q3W + карбоплатин AUC 5 Q3W або тизотумаб-ведотин 2, 0 мг/кг Q3W + карбоплатин AUC 5 Q3W. Цикли лікування проводять кожні 21 день ($\pm$ 3 дні). Всі компоненти лікування вводять внутрішньовенно (в/в). У випробування включені приблизно 60 осіб у віці $\geq$ 18 років. Тривалість випробування становить приблизно 7 років. Критерії включення і критерії виключення суб'єктів, включених у випробування, показані в таблиці 1.

Таблиця 1

Перелік критеріїв включення і виключення

Критерії включення	Повинен характеризуватися наявністю рецидивної або той, що відноситься до стадії IVB плоскоклітинної, аденосквамозної або аденокарциномної гістології шийки матки, які не піддаються радикальному лікуванню хірургічним шляхом і/або променевою терапією. Не повинен отримувати попередню системну терапію з приводу рецидивного або такого, що відноситься до стадії IVB захворювання.
--------------------	--

Примітка: Суб'єкти виключаються, якщо вони є кандидатами на радикальне лікування за допомогою екзентерація таза.

Примітка: Хіміотерапія, що проводиться в ад'ювантному або неoad'ювантному режимі або в поєднанні з променевою терапією, не вважається попередньої системної терапією.

Повинен характеризуватися наявністю вихідного вимірюваного захворювання згідно RECIST v1.1

Примітка: Ураження, розташовані в раніше опроміненій ділянці, вважаються вимірюваними, якщо в них було продемонстровано прогресування.

Вік ≥ 18 років на день підписання інформованої згоди.

Прийнятна функція нирок: розрахована (Кокрофта-Голта) швидкість клубочкової фільтрації (GFR) > 50 мл/хв.

Прийнятна функція печінки:

Аланінамінотрансфераза (ALT) і аспартатамінотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times$ верхня межа норми (ULN) (якщо пухлина/метастази в печінці присутні, то допускається ≤ 5 ULN);

Білірубін $\leq 1,5 \times$ ULN, якщо прямий білірубін не $\leq$ ULN установи, за винятком суб'єктів з діагнозом синдром Жильбера, прямий білірубін $\leq 2 \times$ ULN.

Прийнятний гематологічний статус:

Гемоглобін $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл). *

Абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) ≥ 1500 /мкл ($1,5 \times 10^9$ /л).

Кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$ /л.

* Прийнятний гематологічний статус повинен бути дотриманий без залежності від еритропоєтину і без переливання еритроцитів (pRBC) протягом останніх 2 тижнів.

Прийнятний статус коагуляції:

Для суб'єктів, які не отримують антикоагулянтну терапію:

- Активований частковий тромбопластиновий час (aPTT) $\leq 1,25 \times$ ULN.
- Міжнародне нормалізоване співвідношення (INR) $\leq 1,2$.

Для суб'єктів, які отримують антикоагулянтну терапію:

- aPTT $\leq 1,25 \times$ ULN
- INR: (1) Суб'єкти, які отримують антикоагулянтну терапію, які вимагають лабораторних оцінок для титрування дози (варфарин або інші вітамін К-залежні антикоагулянти), повинні отримувати постійну дозу (без активного титрування) протягом як мінімум 4 тижнів до першої запланованої дози тизотумаб-ведотину, і для відповідності критеріям INR має становити $\leq 2,5$.
- (2) Суб'єкти, які приймають антикоагулянти, які не вимагають лабораторних досліджень для титрування дози, повинні мати INR $\leq 1,2$ і не повинні отримувати стабільну дозу протягом ≥ 4 тижнів до першої запланованої дози досліджуваного лікарського засобу.
- Одночасне застосування з профілактичною метою ацетилсаліцилової кислоти (ASA, наприклад, аспірину) заборонено пацієнтам, які отримують будь-який тип антикоагулянтної терапії.

Статус загального стану згідно Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) 0 або 1.

Очікувана тривалість життя ≥ 3 місяці.

Суб'єкт жіночої статі має право брати участь, якщо вона не вагітна, не годує грудьми, не планує зачати дитину або не планує здати яйцеклітини для цілей допоміжного запліднення протягом запланованої тривалості випробування і протягом не менше 6 місяців після останнього ведення в випробуванні, і застосовується хоча б одна з таких умов:

Не є жінкою дітородного віку (WOCBP)

WOCBP повинна дати згоду на використання адекватної контрацепції під час і протягом 6 місяців після введення останньої дози лікування в випробуванні. Адекватна контрацепція для жінок визначається як вискоєфективні методи контрацепції. У країнах, де потрібні два вискоєфективних методи контрацепції, це буде критерієм включення.

	Необхідно надати свіжий зразок з раніше не опроміненого ураження. Суб'єкти, для яких неможливо отримати свіжі зразки (наприклад, через недоступною пухлини або з міркувань безпеки), можуть надати заархівований зразок замість свіжої тканини. Примітка: Аспірати не приймаються. Повинен відновитися від всіх АЕ в зв'язку з попереднім лікуванням до $\leq$ ступеня 1. Для випробування підходять пацієнти з невропатією або алопецією $\leq$ ступеня 2. Повинен бути готовий і здатний дотримуватися заборони і обмежень, зазначених в цьому протоколі. Після отримання усної та письмової інформації про випробування суб'єкти повинні надати підписану інформовану згоду перед виконанням будь-яких пов'язаних з випробуванням дій.
Критерії виключення	Клінічно значущий двосторонній гідронефроз, який не можна зменшити за допомогою стента сечоводів або кризьшкірного дренажу. Є клінічні ознаки або симптоми шлунково-кишкової непрохідності і потрібна парентеральна гідратація і/або харчування. Гематологічні критерії: відомі минулі або поточні дефекти коагуляції, що призводять до підвищеного ризику кровотечі; дифузний альвеолярний крововилив при васкуліті; відомий діатез, що кровоточить; триваюча сильна кровотеча; травма з підвищеним ризиком небезпечної для життя кровотечі або важка травма голови або внутрішньочерепна операція в анамнезі протягом 8 тижнів після початку випробування. Офтальмологічні критерії: активне захворювання очної поверхні на вихідному рівні. Суб'єкти, у яких в анамнезі був рубцевий кон'юнктивіт або синдром Стівена Джонсона, не мають права брати участь. Серцево-судинні критерії: клінічно значуще захворювання серця, включаючи в себе нестабільну стенокардію, гострий інфаркт міокарда протягом 6 місяців до обстеження; будь-яка історія хвороби з застійною серцевою недостатністю (ступінь III або IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), будь-яка історія хвороби зі зниженням фракції викиду серця $<45\%$; помітне вихідне подовження інтервалу QT/QTc (наприклад, повторна демонстрація інтервалу QTc >450 мс), повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (визначається як інтервал QRS ≥ 120 мс у формі блокади лівої ніжки пучка Гіса) або неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса. Інші види раку: відомі минулі або поточні злоякісні новоутворення, крім діагнозу включення у випробування, за винятком наступного: неінвазивна базальноклітинна або плоскоклітинна карцинома шкіри; неінвазивний поверхневий рак сечового міхура; будь-який рак з повною відповіддю (CR) тривалістю > 5 років. Відомі активні метастази в ЦНС і/або карціноматозний менінгіт. Суб'єкти з метастазами в головний мозок, що раніше лікувалися, можуть брати участь за умови, що вони є рентгенологічно стабільними (тобто без ознак прогресування) протягом не менше 28 днів за допомогою повторної візуалізації (зверніть увагу, що повторна візуалізація повинна виконуватися під час скринінгу для випробування), суб'єкти повинні бути клінічно стабільними і не повинні мати потребу в лікуванні стероїдами щонайменше за 14 днів до першої дози лікування в випробуванні. Попередня терапія: Будь-яке попереднє лікування лікарськими засобами на основі ММАО. Отримувач раніше парааортальне опромінення. Попередня променева терапія (за винятком парааортального опромінення) протягом 2 тижнів (14 днів) після початку лікування у випробуванні. Суб'єкти повинні були відновитися від всіх токсичних впливів, пов'язаних з опроміненням, не потребували кортикостероїдів і не хворіли променевим пневмонітом. При паліативному опроміненні (≤ 2 тижнів променевої терапії) при захворюваннях, не пов'язаних з ЦНС, допускається період "відмивання" протягом 1 тижня.

	Отримував попередню системну протиракову терапію, включаючи в себе досліджувані засоби, протягом 4 тижнів (28 днів) до першої дози лікування в випробуванні. Хірургія/процедури: серйозна операція протягом 4 тижнів (28 днів) або невелика операція протягом 7 днів до першої дози лікування в випробуванні. Суб'єкти повинні адекватно відновитися від токсичності і/або ускладнень, викликаних втручанням, до початку лікування у випробуванні. Суб'єкти, у яких на період лікування заплановано серйозне хірургічне втручання, також повинні бути виключені з випробування. Інше: триваючий серйозний неконтрольований стан; клінічно значуща активна вірусна, бактеріальна або грибова інфекція, яка потребує внутрішньовенного або перорального (ПО) лікування за допомогою антимікробної терапії, що закінчується менш ніж за 7 днів до першого лікування в випробуванні. Має непереносимість тизотумаб-ведотину або його допоміжних речовин і важку гіперчутливість до карбоплатину. Має в анамнезі або існуючі факти, що свідчать про будь-який стан, терапію або лабораторні відхилення, які можуть спотворити результати випробування, перешкодити участі суб'єкта протягом усього періоду випробування, або ж на думку лікуючого дослідника участь у випробуванні не в найкращих інтересах для суб'єкта. Має відомі психічні розлади або розлади, пов'язані зі зловживанням психоактивними речовинами, які заважають виконувати вимоги випробування. WOCBP, у якої є позитивний тест на вагітність (наприклад, протягом 72 годин) до лікування. Якщо аналіз сечі позитивний або не може бути підтверджений як негативний, необхідним є сироватковий тест на вагітність. Суб'єкти, що знаходяться в постменопаузі або постійно стерилізовані, можуть вважатися такими, які не мають репродуктивного потенціалу.
--	---

Карбоплатин надається у вигляді розчину для внутрішньовенної інфузії. Він доставляється у вигляді 1-годинної інфузії з дозуванням AUC 5 мг/мл в хвилину. Розрахункове дозування карбоплатину буде засновано на швидкості фільтрації суб'єкта (GFR в мл/хв) і цільовій площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC в мг/мл хв) за Калвертом. GFR можна оцінити по розрахунковому кліренсу креатиніну або на основі місцевих стандартів даної установи. Суб'єктам, у яких зміна маси тіла становить $\geq 10\%$ від вихідного рівня або у яких спостерігається ниркова токсичність CTCAE ≥ 2 ступеня (креатинін сироватки $> 1,5 \times \text{ULN}$), потрібно перерахування дози карбоплатину для наступних циклів. Суб'єкти повинні отримувати премедикацію для карбоплатину відповідно до стандартів медичного обслуговування даної установи. Введення тизотумаб-ведотину шляхом внутрішньовенної інфузії починають щонайменше через 30 хвилин після введення карбоплатину. Ліофілізовані флакони, що містять 40 мг тизотумаб-ведотину, зберігають в холодильнику при температурі від 2 °C до 8 °C. Тизотумаб-ведотин розводять в 4 мл води, що приводить до отримання приготованого розчину, що містить 10 мг/мл тизотумаб-ведотину, 30 mM гістидину, 88 mM сахарози і 165 mM D-маніту. Приготований розчин кон'югату антитіла з лікарським засобом характеризується значенням pH 6,0. Приготований тизотумаб-ведотин розбавляють в інфузійному пакеті об'ємом 100 мл 0,9 % NaCl відповідно до дози, розрахованої для суб'єкта. Внутрішньовенну інфузію виконують протягом 24 годин після розведення флакона тизотумаб-ведотину. Для внутрішньовенної інфузії використовують вбудований фільтр 0,2 мкм. Вводять весь об'єм 100 мл з підготовленого інфузійного пакету. Без мертвого об'єму.

Цілі і кінцеві точки описані в таблиці 2. Суб'єктів лікують до прогресування захворювання, проявів токсичності або відкликання згоди. Візуалізацію отримують кожні 6 тижнів протягом 32 тижнів, а потім кожні 12 тижнів, починаючи з дати введення першої дози. Отримання зображень в ході випробувань триває до тих пір, поки суб'єкт не зазнає рентгенологічне прогресування захворювання, не почне нову протиракову терапію, не відкличе свою згоду або не станеться смерть суб'єкта. Відповідь пухлини аналізують в трьох часових точках: оцінка відсутності ефективності, рання оцінка ефективності та первинна оцінка ефективності, відповідно.

Таблиця 2

Цілі і кінцеві точки

цілі	кінцеві точки
Основні	
Оцінити протипухлинну ефективність тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації з карбоплатином.	Частота об'єктивної відповіді (ORR) відповідно до критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) v1.1.
Вторинні	
Оцінити безпеку і переносимість тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації з карбоплатином.	Частота, тривалість і тяжкість небажаних явищ (AE) і оцінка лабораторних параметрів безпеки.
Оцінити стійкість клінічного ефекту тизотумаб-ведотину окремо або в комбінації з карбоплатином.	Тривалість відповіді (DOR) згідно RECIST v1.1. Час до відповіді (TTR) згідно RECIST v1.1.
Оцінити клінічну відповідь при застосуванні тизотумабу окремо або в комбінації з карбоплатином.	Вживаність без прогресування (PFS) згідно RECIST v 1.1. Загальна виживаність (OS).
Оцінити фармакокінетику (PK) і імуногенність тизотумаб-ведотину окремо і в комбінації з карбоплатином.	ТРК і антитіла до лікарських засобів (ADA), зв'язані з тизотумаб-ведотином окремо і в комбінації з карбоплатином.
Пошукові	
Вивчити взаємозв'язок між біомаркерами і клінічною відповіддю. Оцінити потенційні фармакодинамічні біомаркери.	TF в біоптатах пухлини, циркулюючий TF, протеомні аналізи і геномні сигнатури. Циркулюючий тканинний фактор (TF) і протеомний аналіз.

Для суб'єктів, які не переносять схему введення доз, зазначену в протоколі, допускається зниження дози тизотумаб-ведотину, щоб дозволити суб'єкту продовжити лікування тизотумаб-ведотином окремо або в комбінації з карбоплатином (таблиця 3). Доза карбоплатину також може бути зменшена (таблиця 4).

Таблиця 3

Схема зниження дози тизотумаб-ведотину

Поточна доза тизотумаб-ведотину	Знижена доза тизотумаб-ведотину
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг*

* Дозволяється не більше 2-х знижень дози тизотумаб-ведотину. Якщо АЕ повторюється після другого зниження дози тизотумаб-ведотину, пацієнт повинен бути остаточно усунений від лікування в випробуванні

Таблиця 4

Схема зниження дози карбоплатину

Поточна доза карбоплатину	Знижена доза карбоплатину
AUC 5	AUC 4*

* Суб'єкту необхідно припинити прийом карбоплатину, якщо (S)AE, пов'язане з карбоплатином, повторюється і не дозволяється до ступеня ≤ 1 після того, як лікування триває більше 12 тижнів. Зниження дози нижче AUC 4 не допускається.

Три небажаних явища, що представляють особливий інтерес, були ідентифіковані під час лікування тизотумаб-ведотином окремо в попередньому випробуванні: 1) небажані явища з боку очей;

2) небажані явища периферичної невропатії; і 3) небажані явища кровотечі.

Для АЕ з боку очей: часто повідомлялося про АЕ кон'юнктивіту 1-2 ступеня у зв'язку з лікуванням тизотумаб-ведотином. Впровадження комплексного плану по зниженню ризиків і превентивних заходів значно знизило як частоту, так і тяжкість небажаних явищ з боку очей. У цьому випробуванні, щоб запобігти небажаним явищам з боку очей, всі суб'єкти в обох групах лікування (тобто тизотумаб-ведотин окремо або в комбінації з карбоплатином) повинні дотримуватися наступних рекомендацій щодо попереднього лікування очей: 1) використовувати змашувальні очні краплі без консервантів протягом всієї фази лікування випробування (тобто від першої дози тизотумаб-ведотину до візиту подальшого спостереження для контролю безпеки). Змашувальні очні краплі слід вводити відповідно до інструкцій із застосування продукту; 2) рекомендується не носити контактні лінзи під час лікування тизотумаб-ведотином від першої дози до візиту подальшого спостереження для контролю безпеки; 3) використовувати охолоджуючі подушечки для очей під час інфузії, наприклад, маску для очей THERA PEARL або аналогічну, яку слід наносити безпосередньо перед інфузією відповідно до інструкцій із комплексу поставки подушечкам для охолодження очей; 4) введення місцевого офтальмологічного судинозвужувального засобу перед інфузією (очні краплі бримонідину тартрату 0,2 % або аналогічні, по 3 краплі в кожне око безпосередньо перед початком інфузії; в інших випадках слід використовувати відповідно до інструкцій із застосування продукту). Якщо суб'єкт не переносить офтальмологічні судинозвужувальні засоби через побічні реакції, подальше лікування ними може бути припинено; і 5) застосування стероїдних очних крапель (0,1 % очні краплі дексаметазону або еквівалент) протягом перших 3 днів кожного циклу лікування (тобто перша крапля повинна бути дана перед початком інфузії тизотумаб-ведотину; після цього продовжити лікування протягом 72 годин). Стероїдні очні краплі слід вводити по 1 краплі в кожне око 3 рази на день протягом 3 днів або використовувати відповідно до інструкцій із застосування продукту. Рекомендації по АЕ з боку очей наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Рекомендації щодо модифікації дози і управління токсичністю при небажаних явищах реакції з боку очей.

Небажане явище і ступінь токсичності (CTCAE v4.0)	Дії, вжиті щодо тизотумаб-ведотину	Дії, вжиті щодо карбоплатину	Рекомендації з лікування, призначеного офтальмологом
Кон'юнктивіт			
Кон'юнктивіт 1 ступеня	Призупинити прийом дозування, поки явище не буде ефективно купійовано. Продовжувати тизотумаб-ведотин на тому ж рівні дози.	Продовжувати.	Місцевий офтальмолог повинен призначати частий прийом стероїдних крапель для місцевого застосування без консервантів.
Кон'юнктивіт 2 ступеня 1 ^а поява	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати тизотумаб-ведотин на тому ж рівні дози.	Продовжувати.	
Кон'юнктивіт 2 ступеня 2 ^а поява	Призупинити прийом дози тизотумаб-ведотину: - Якщо явище покращилося до вихідного рівня протягом 6 тижнів (розраховано з дати початку 2 явища ступеня 2), зменшити наступну дозу тизотумаб-ведотину згідно з таблицею 3. - Якщо явище не покращилося до ≤ 1 ступеня вихідного рівня протягом 6 тижнів (розраховано з дати початку 2 явища ступеня 2), остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	Місцевий офтальмолог повинен призначати частий прийом (кожні 2 години) стероїдних крапель для місцевого застосування без консервантів в поєднанні з профілактикою антибіотиками без консервантів, такими як хлорамфенікол, до тих пір, поки місцевий офтальмолог вважає це за необхідне.
Кон'юнктивіт 2 ступеня	Остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не	

3 ^я поява		покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	
Кон'юнктивіт ≥ 3 ступеня	Остаточнo припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	
Кератит			
Кератит 1 або 2 стадії 1 ^а поява	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити дозу тизотумаб-ведотину згідно з таблицею 3.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	Місцевий офтальмолог повинен призначати частий прийом (кожні 2 години) стероїдних крапель для місцевого застосування без консервантів в поєднанні з профілактикою антибіотиками без консервантів, такими як хлорамфенікол, до тих пір, поки місцевий офтальмолог вважає це за необхідне.
	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити дозу тизотумаб-ведотину знову згідно з таблицею 3.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	
Кератит ≤ 2 ступеня 2 ^а поява	Остаточнo припинити прийом тизотумаб-ведотину. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити продовження прийому карбоплатину окремо.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.	
Кератит ≤ 2 ступеня 3 ^я поява	Остаточнo припинити прийом тизотумаб-ведотину. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити продовження прийому карбоплатину окремо.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня.	
З виразкою кон'юнктиви і офтальмологічними явищами флуоресцентних плям необхідно обходитися так, як показано нижче			
Будь-яка стадія 1 ^а поява	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не буде ефективно купійовано. Знизити дозу тизотумаб-ведотину згідно з таблицею 3.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня.	Місцевий офтальмолог повинен призначати частий прийом (кожні 2 години) стероїдних крапель для місцевого застосування без консервантів в поєднанні з профілактикою антибіотиками без консервантів, такими як хлорамфенікол, до тих пір, поки місцевий офтальмолог вважає це за необхідне.
	Якщо симптоми не стабілізуються/поліпшуються після зниження дози, суб'єкт повинен остаточнo припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня.	
З симблефаромом необхідно обходитися так, як показано нижче			
Будь-яка стадія	Остаточнo припинити прийом тизотумаб-ведотину. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити продовження прийому карбоплатину	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня.	Негайно зверніться до місцевого офтальмолога.

окремо.		
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти		
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти 1 ступеня	Призупинити прийом дозування, поки явище не буде ефективно купійовано. Продовжувати прийом тизотумаб-ведотину на тому ж рівні дози.	Продовжувати.
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти 2 ступеня 1 ^а поява	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не буде ефективно купійовано. Знизити дозу тизотумаб-ведотину згідно з таблицею 3.	Продовжувати.
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти 2 ступеня 2 ^а поява	Призупинити прийом дози тизотумаб-ведотину: - Якщо явище покращилося до вихідного рівня протягом 6 тижнів, знизити наступну дозу тизотумаб-ведотину згідно з таблицею 3. - Якщо явище не покращилося до вихідного рівня протягом 6 тижнів, остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти 2 ступеня 3 ^а поява	Остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.
Всі інші офтальмологічні токсичні ефекти ≥ 3 ступеня	Остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Продовжувати карбоплатин на тому ж рівні дози.

Для АЕ, що відносяться до периферичної невропатії (включаючи в себе периферичну невропатію; периферичну сенсорну невропатію; периферичну моторну невропатію; поліневропатію): периферична невропатія є добре відомою побічною реакцією на лікування хімотерапевтичними засобами на основі платини і таксану, а також ADC на основі MMAE, і проявляється, як повідомляється, приблизно у 35 % суб'єктів, які отримували лікування тизотумаб-ведотином. Більшість зареєстрованих випадків відносяться до 1-2 ступеня; проте периферична невропатія є провідною причиною повного припинення лікування тизотумаб-ведотином. Рекомендації щодо АЕ або периферичної невропатії наведені в таблиці 6.

Для АЕ, що відносяться до кровотечі: явища кровотечі вважаються такими, що становлять особливий інтерес у зв'язку з механізмом дії тизотумаб-ведотину. Носова кровотеча є найбільш частим АЕ, про яке повідомляється, проте майже всі випадки відносяться до 1 ступеня. Крім того, клінічно значущих порушень активованого часткового тромбoplastинового часу (aPTT) або протромбінового часу (PT) не спостерігалось. Є інструкції щодо модифікації дози і управління токсичністю (таблиця 6).

Небажані явища (АЕ), такі як посилення кровотечі, крововилив, підвищений вміст ферментів печінки, мукозит, нейтропенія і периферична невропатія, можуть бути асоційовані з введенням тизотумаб-ведотину. Зниження кількості тромбоцитів, нейтропенія, блювота і невропатія можуть бути асоційовані із введенням карбоплатину. Наведено інструкції щодо модифікації дози і управління токсичністю для АЕ, асоційованих з комбінованим лікуванням за допомогою тизотумаб-ведотину і

карбоплатину, таких як кровотеча, порушення функції печінки, мукозит і невропатія (таблиця 6) і для тромбоцитопенії, нейтропенії, блювоти (таблиця 7).

Таблиця 6

Інструкції щодо модифікації дози і управління токсичністю для ае (кровотеча, порушення функції печінки, мукозит і невропатія), асоційованих з групою лікування карбоплатином в комбінації з тизотумаб-ведотином

АЕ (СТСАЕ v4.0)	Дії, вжиті щодо тизотумаб-ведотину	Дії, вжиті щодо карбоплатину
Явища кровотечі		
Контролювати життєво важливі функції і забезпечувати стабілізацію стану об'єкта відповідно до місцевих стандартів. Оперативна оцінка для виявлення основної етіології кровотечі. В кінцевому підсумку лікування повинно визначатися основним діагнозом. Якомога швидше контролювати лабораторні показники згортання крові та гематологічні параметри, включаючи в себе РТ, аРТТ, фібриноген, тромбоцити, INR і гемоглобін.		
Всі суб'єкти		
Легенева кровотеча будь-якого ступеня або крововилив в ЦНС $\geq$ ступеня 2	Остаточного припинити лікування за допомогою тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не вирішиться до ≤ 1 ступеня і тромбоцити не знаходяться в межах нормального діапазону.
Суб'єкти, які не одержують антикоагулянтну терапію		
1 ^а поява Крововилив (інше) ¹ ≥ 3 ступеня	Призупинити прийом дозування, поки не досягли наступного: а) Кровотеча припинилася. b) Рівень гемоглобіну в крові стабільний. c) Відсутній діатез, що кровоточить, який може збільшити ризик продовження терапії. d) Відсутні анатомічні або патологічні стани, які можуть збільшити ризик рецидиву кровотечі. Коли вищевказані критерії виконані, суб'єкт може відновити лікування за допомогою тизотумаб-ведотину в тій самій дозі, що й до явища.	Утриматися, поки явище не вирішиться до ≤ 1 ступеня і тромбоцити не знаходяться в межах нормального діапазону.
$\geq 2^a$ поява Крововилив (інше) ¹ ≥ 3 ступеня	Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити, чи може суб'єкт продовжити або повинен остаточно припинити лікування за допомогою тизотумаб-ведотину.	Зв'язатися зі спонсором, щоб визначити, чи можна продовжувати лікування тільки карбоплатином.
Суб'єкти на антикоагулянтній терапії		
INR > 3,0	Суб'єкти, які отримують терапевтичну антикоагулянтну терапію, у яких INR > 3,0 до інфузії тизотумаб-ведотину, повинні призупинити прийом тизотумаб-ведотину до тих пір, поки INR не стане $\geq 3,0$. Суб'єкти можуть відновити введення тизотумаб-ведотину відразу після того, як INR стане $\geq 3,0$. Настійно рекомендується проводити антикоагулянтну терапію доти, поки не будуть задоволені зазначені	Нічого.

	вище параметри.	
Крововилив (інше) ¹ ≥ 3 ступеня	Призупинити антикоагулянтну терапію. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити, чи може пацієнт продовжити або повинен остаточно припинити лікування за допомогою тизотумаб-ведотину.	Зв'язатися зі спонсором, щоб визначити, чи можна продовжувати лікування тільки карбоплатином.
Підвищені параметри печінки (AST, ALT або білірубін)		
≥ 3 ступеня	Зв'язатися зі спонсором перед введенням наступної дози, щоб обговорити, чи слід зменшити, відкласти або остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися доти, поки явище не вирішиться до 0 або 1 ступеня.
Мукозит		
3 ступінь	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не покращиться до ≤ 2 ступеня. Лікувати відповідно до місцевої практики.	Нічого.
≥ 4 ступеня	Остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Утриматися, поки явище не вирішиться до 0 або 1 ступеня. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити продовження прийому карбоплатину окремо.
Периферична невропатія (включаючи в себе такі переважні терміни, як: периферична невропатія; периферична сенсорна невропатія; периферична моторна невропатія; поліневропатія)		
2 і 3 ступінь Вихідний раніше існуючий стан або погіршення раніше існуючого стану	Призупинити прийом тизотумаб-ведотину, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити наступну дозу згідно з таблицею 3.	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити наступну дозу згідно з таблицею 4.
≥ 4 ступеня	Остаточно припинити прийом тизотумаб-ведотину.	Остаточно припинити прийом карбоплатину.

INR = Міжнародне нормалізоване співвідношення

¹будь-який інший крововилив за винятком крововиливу в просвіт або цнс.

Таблиця 7

Інструкції щодо модифікації дози і управління токсичністю для ае (тромбоцитопенія, нейтропенія, блювота), асоційованих з групою лікування за допомогою карбоплатину в комбінації з тизотумаб-ведотином

АЕ (CTCAE v4.0)	Ступінь токсичності (CTCAE v4.0)	Дії, вжиті щодо тизотумаб- ведотину	Дії, вжиті щодо карбоплатину	Підтримуюча терапія
Гематологічне				
Зниження кількості тромбоцитів	3-4 ступінь 1 ^а поява	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Відновити той же DL.	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити наступну дозу на 1 DL згідно з таблицею 4.	Переливання тромбоцитів можна використовувати відповідно до інституційних стандартів.
	3-4 ступінь 2 ^а поява	Призупинити прийом дозування, поки явище не	Припинити.	

		покращиться до ≤ 1 ступеня. Відновити той же DL.		
Нейтропенія	3-4 ступінь 1 ^a поява	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Відновити той же DL.	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити наступну дозу на 1 DL згідно з таблицею 4.	Застосовувати колонієстимулюючі фактори відповідно до інституційних стандартів.
	3-4 ступінь 2 ^a поява	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити зниження дози або припинення прийому тизотумаб-ведотину.	Припинити.	
Фебрильна нейтропенія	3 ступінь ¹	Призупинити прийом дозування, поки не пройде лихоманка і кількість нейтрофілів не підвищиться до $> 500/\text{мм}^3$. Відновити той же DL.	Призупинити прийом дозування, поки не пройде лихоманка і кількість нейтрофілів не підвищиться до $> 500/\text{мм}^3$. Знизити наступну дозу на 1 DL згідно з таблицею 4.	Вводити кортикостероїди (початкова доза 0,5-1 мг/кг преднізону або його еквівалента) з подальшим поступовим зниженням дози.
	4 ступінь	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити зниження дози або припинення прийому тизотумаб-ведотину.	Припинити.	Вводити кортикостероїди (початкова доза 1-2 мг/кг преднізону або його еквівалента) з подальшим поступовим зниженням дози
Не гематологічне				
Блювота	4 ступінь	Призупинити прийом дозування, поки явище не покращиться до ≤ 1 ступеня. Знизити на 1 DL згідно з таблицею 3	Призупинити прийом дозування, поки явище не вирішиться. Знизити наступну дозу на 1 DL згідно з таблицею 4.	Особливу увагу слід приділяти призначенням профілактичної протиблювотної терапії відповідно до інституційних стандартів.

DL = рівень дози; gr = ступінь

¹Припинити карбоплатин при повторі явища ≥ 3 ступеня. Зв'язатися зі спонсором, щоб обговорити зниження дози або припинення прийому тизотумаб-ведотину.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Генмаб А/С

<120> СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМБІНАЦІЇ ЗАСОБУ НА ОСНОВІ
ПЛАТИНИ І КОН'ЮГАТУ АНТИТІЛА ДО ТКАНИННОГО ФАКТОРА З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ

<130> 76168-20006.40

<140> Ще не призначений

<141> Одночасно з цим

<150> US 62/753730

<151> 2018-10-31

<150> US 62/646256

<151> 2018-03-21

<160> 16

<170> FastSEQ для Windows версії 4.0

<210> 1

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 2

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 3

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 6

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg

1 5

<210> 5

<211> 3

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 5

Ala Ala Ser

1

<210> 6

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 25

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 10

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 10

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10 15

Ser

<210> 11

<211> 38

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 11

Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

1 5 10 15

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 12

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 26

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

20

25

<210> 14

<211> 17

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 14

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

1

5

10

15

Tyr

<210> 15

<211> 36

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 15

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1

5

10

15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

20

25

30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 16

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<400> 16

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1

5

10



Fig. 1A

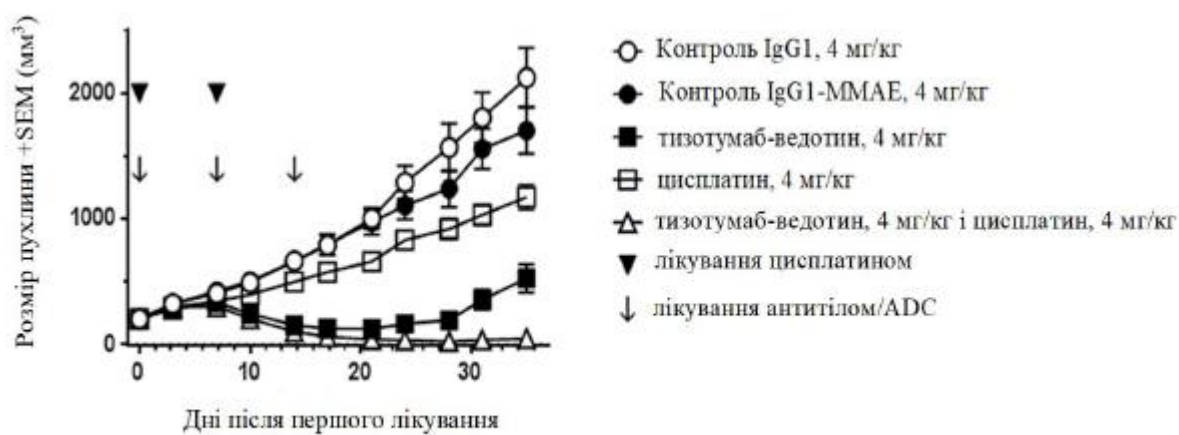


Fig. 1B

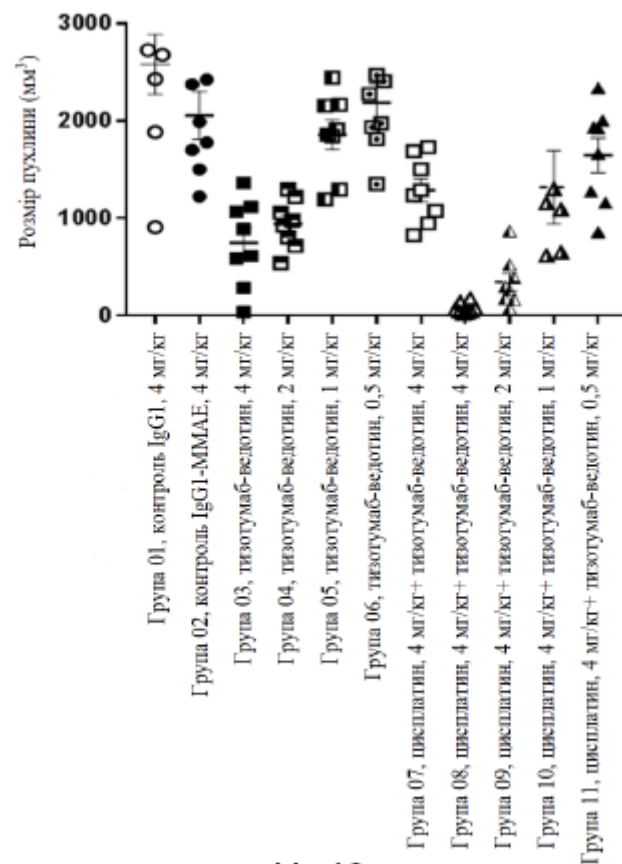


Fig. 1C

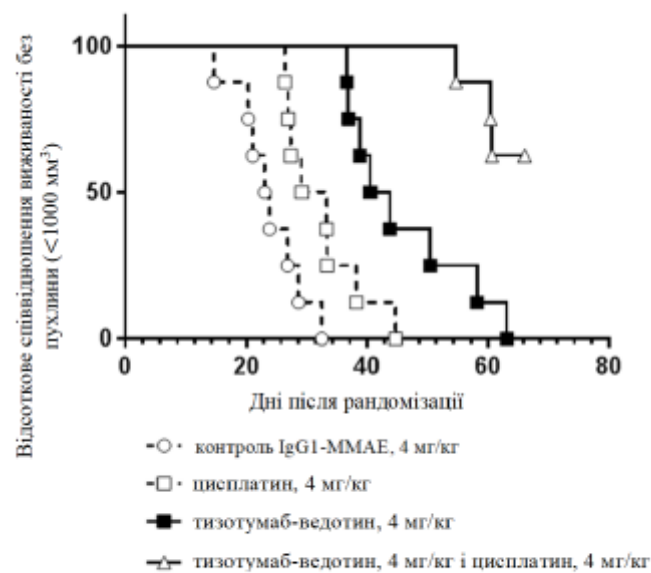


Fig. 1D

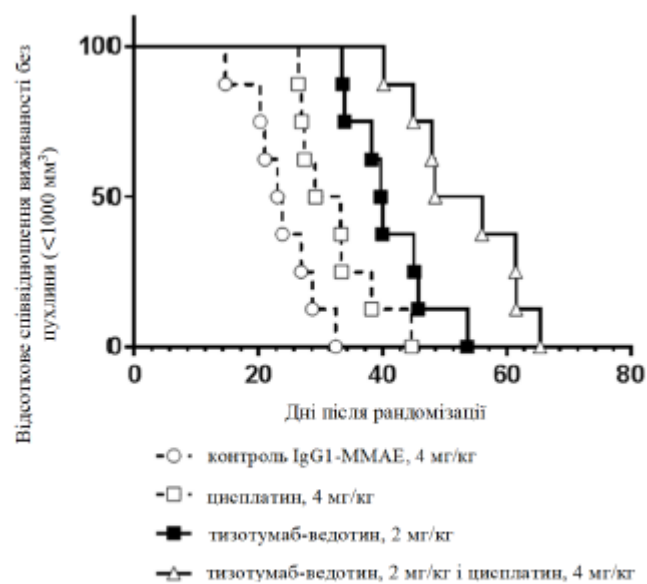


Fig. 1E

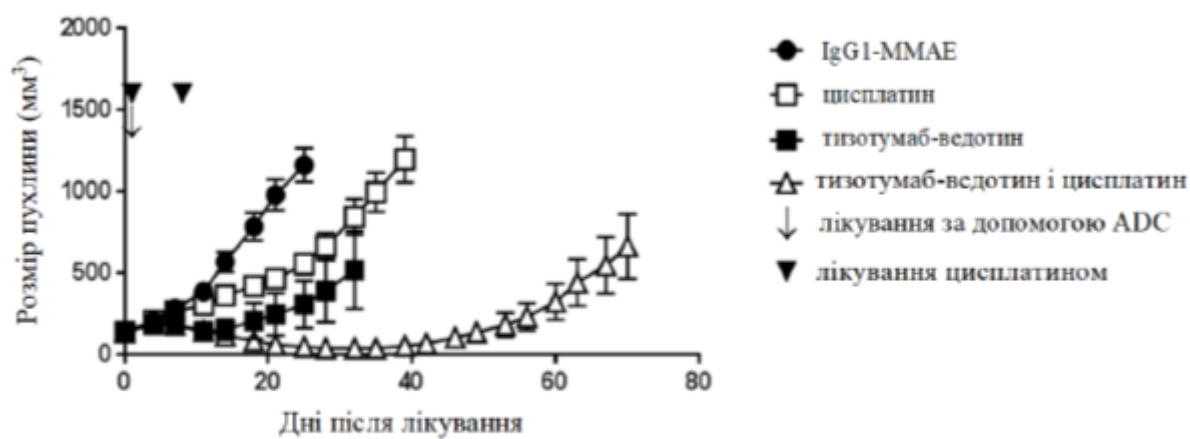
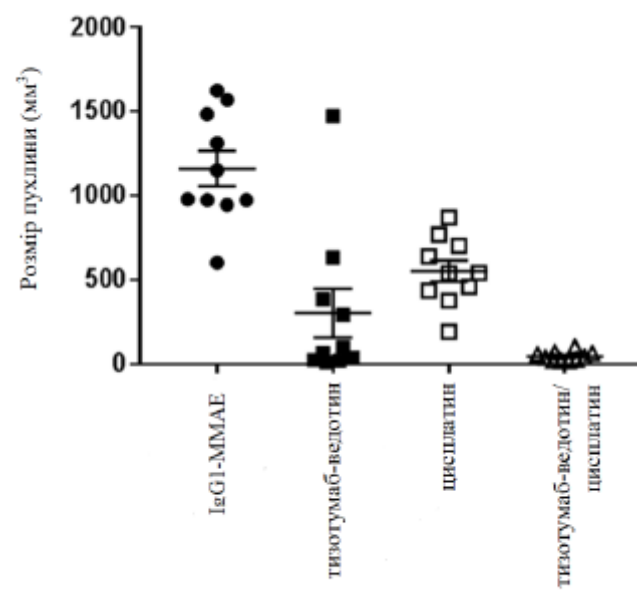
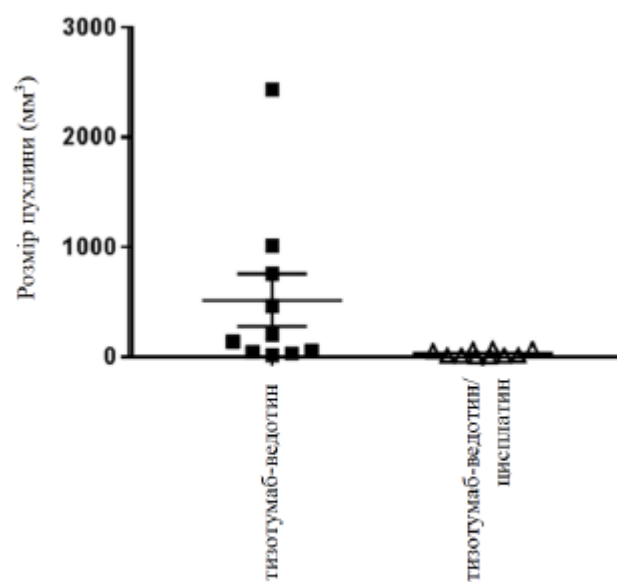


Fig. 2A



Фіг. 2В



Фіг. 2С

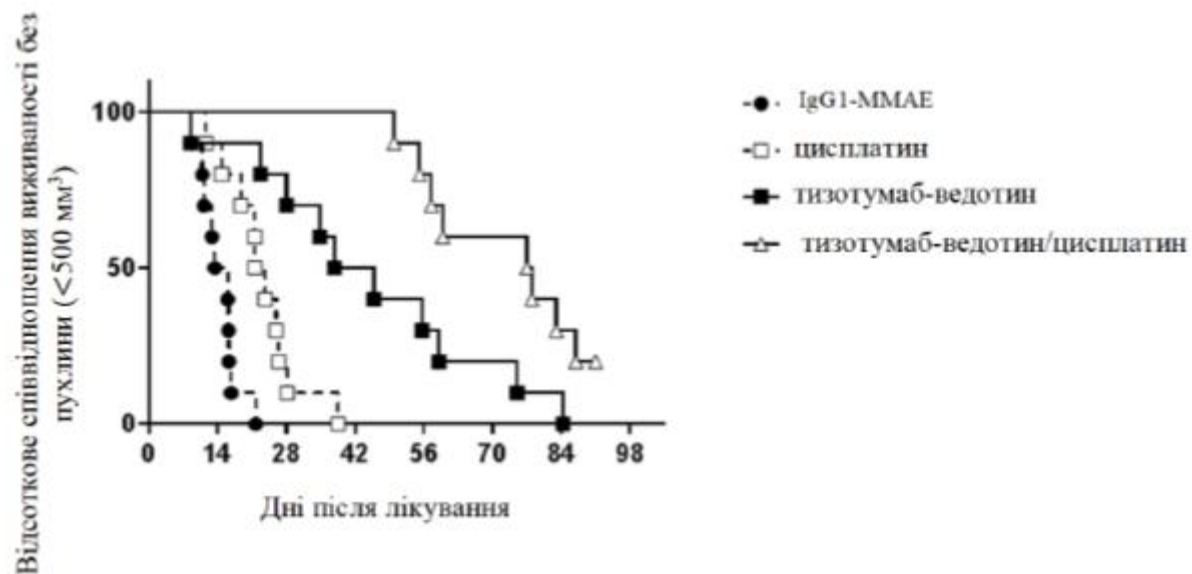


Fig. 2D

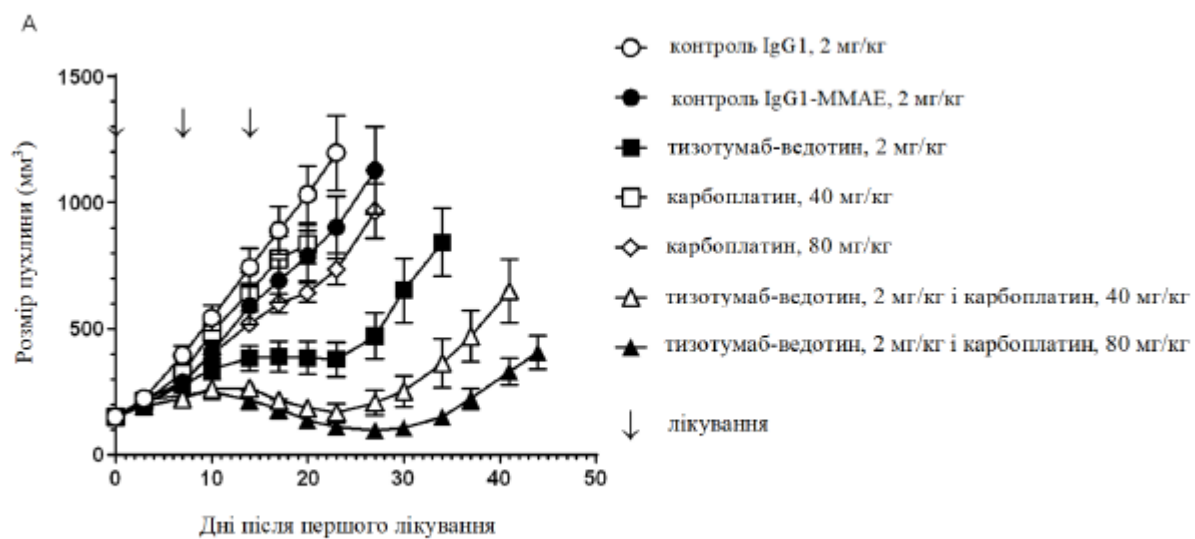
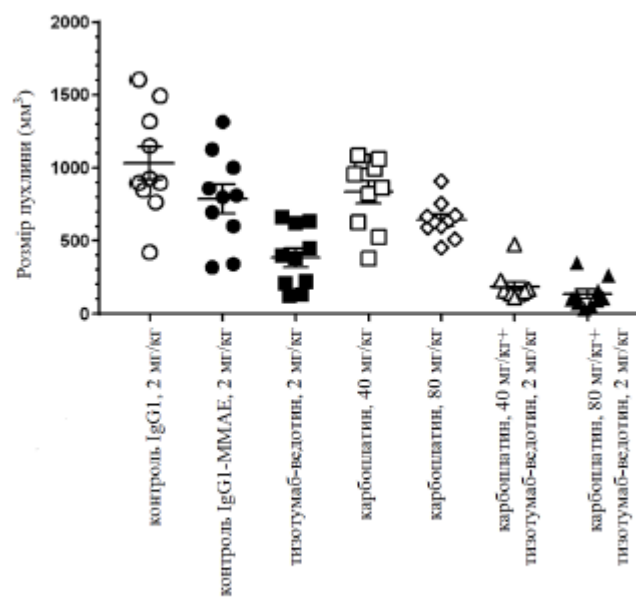
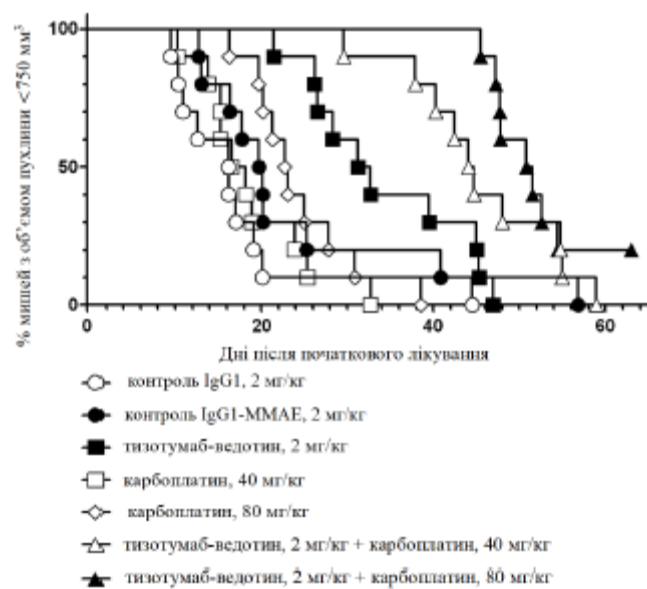


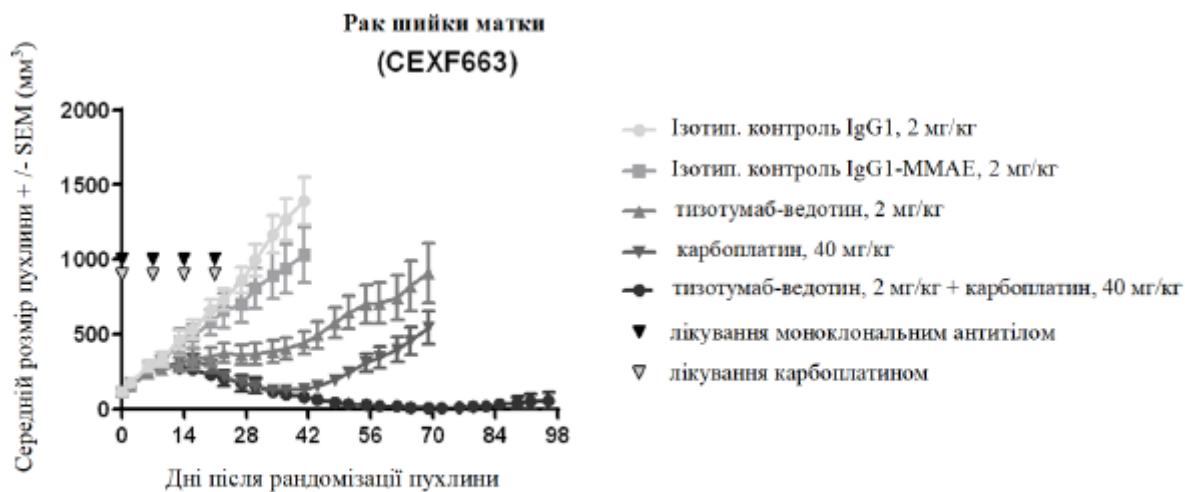
Fig. 3A



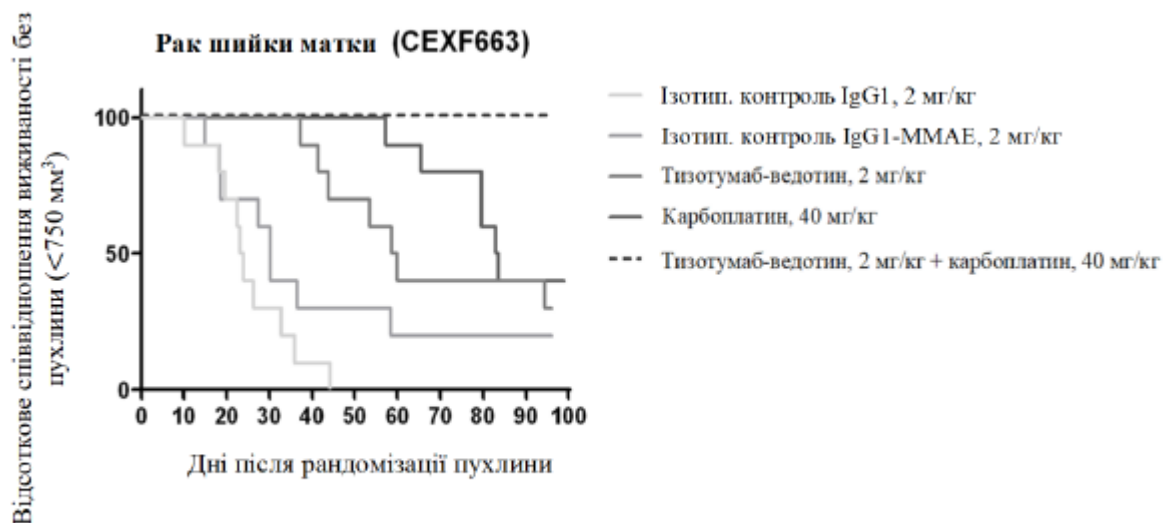
Фіг. 3В



Фіг. 3С



Фіг. 4А



Фіг. 4В