

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090741** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.30

(51) Int. Cl. *A61K 47/00* (2006.01)
A61K 47/51 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.01

**(54) КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА**

(31) 62/580,877

(32) 2017.11.02

(33) US

(86) PCT/US2018/058771

(87) WO 2019/089973 2019.05.09

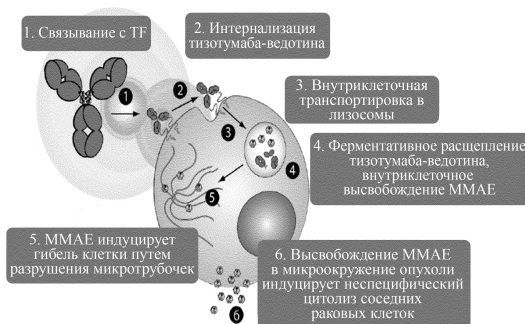
(71) Заявитель:
ГЕНМАБ А/С (DK)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Угрюмов В.М., Лыу
Т.Н., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Глухарёва А.О.,
Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю. (RU)

(72) Изобретатель:
Рангвала Решма Абдулла (US), Лисби
Стин (DK)

(57) Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения у субъекта рака, такого как распространенный рак шейки матки, как, например, путем введения конъюгатов антитела и лекарственного средства, которые связываются с тканевым фактором (TF). Настоящее изобретение также относится к изделиям и композициям, содержащим указанные конъюгаты антитела и лекарственного средства, которые связываются с TF, для применения в лечении рака (например, распространенного рака шейки матки).



202090741

A1

A1

202090741

КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США № 62/580877, поданной 2 ноября 2017 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к конъюгатам антитела к тканевому фактору (TF) и лекарственного средства и способам их применения для лечения рака, такого как распространенный рак шейки матки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Тканевой фактор (TF), также называемый тромбопластином, фактором III или CD142, представляет собой белок, присутствующий в субэндотелиальной ткани, тромбоцитах и лейкоцитах, необходимый для инициации образования тромбина из протромбина в качестве зимогена. Образование тромбина в конечном итоге приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскады свертывания крови, и он функционирует как высокоаффинный рецептор фактора свертывания крови VII (FVII), сериновой протеазы. Образующийся в результате комплекс обеспечивает каталитическое событие, содействующее инициации каскадов свертывания с участием протеаз посредством специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих каскадов с участием протеаз, которые циркулируют как нефункциональные предшественники, TF является активным инициатором, который является полностью функциональным после экспрессии на клеточных поверхностях.

[0004] TF представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора VIIa (FVIIa), являющегося сериновой протеазой. Связывание FVIIa с TF запускает процессы передачи сигналов внутри клетки, при этом указанная сигнальная функция играет роль в ангиогенезе. В то время как ангиогенез является нормальным процессом при росте и развитии, а также при заживлении ран, он также является существенно важным этапом при переходе опухолей из латентного состояния в злокачественное состояние. Если раковые клетки приобретают способность к продуцированию белков, которые участвуют в

ангиогенезе (т. е. ангиогенных факторов роста), такие белки высвобождаются опухолью в близлежащие ткани, тем самым стимулируя прорастание новых кровеносных сосудов из имеющихся здоровых кровеносных сосудов в направлении опухоли и внутрь нее. Как только новые кровеносные сосуды проникают в опухоль, опухоль может быстро увеличиваться в размере и проникать в местные ткани и органы. Через новые кровеносные сосуды раковые клетки могут в дальнейшем проникать в кровяное русло и поселяться в других органах с образованием новых опухолей, что также известно как метастазирование.

[0005] Экспрессия TF наблюдается при многих типах рака, включая рак шейки матки, и ассоциирована с более агрессивным заболеванием. Кроме того, TF человека также существует в растворимой образующейся в результате альтернативного сплайсинга форме, asHTF. Недавно было обнаружено, что asHTF стимулирует рост опухоли (Hobbs et al., 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[0006] Рак шейки матки представляет собой серьезную медицинскую проблему во всем мире, с предполагаемой частотой новых случаев заболевания более 500000 и 250000 смертей ежегодно. См. Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В Европейском Союзе ежегодно наблюдается примерно 34000 новых случаев рака шейки матки и 13000 случаев смерти. См. Hillemanns et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506. Основными типами рака шейки матки являются плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. Продолжительные инфекции, вызванные папилломавирусом человека (HPV) 16 и 18 типа, являются причиной большинства случаев рака шейки матки. Стандартом терапии первой линии рака шейки матки была терапия препаратами на основе платины и таксана. Бевацизумаб, антитело к VEGF, было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США к применению в комбинации с химиотерапией для лечения рака шейки матки, которое обеспечивало улучшение в отношении общей выживаемости в рамках клинических испытаний. Лечение первой линии (1L) распространенного рака шейки матки включает бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и платиной (например, цисплатином или карбоплатином) или паклитакселом и топотеканом. Несмотря на 48% долю пациентов с объективным ответом (ORR) и медианную общую выживаемость (OS) примерно 18 месяцев, к сожалению, почти у всех пациентов после такого лечения 1L наблюдается повторное проявление заболевания. См. Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В случае лечения второй линии (2L), не существует одобренной терапии, и пациентов зачастую лечат с использованием вариантов монотерапии, включающих без ограничения пеметрексед, топотекан, доцетаксел, наб-паклитаксел, винорелбин и, в некоторых случаях, бевацизумаб. С помощью мета-анализа монотерапии продемонстрирована доля пациентов с умеренным объективным ответом

лишь 10,9% (т. е. 60 ответивших на лечение из 552 пациентов) и медианной общей выживаемостью (OS) примерно 7 месяцев. См., например, Burotto et al., 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria et al., 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer*. 19:1632-1637; Coronel et al., 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica et al., 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia et al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431; Goncalves et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley et al., 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan et al., 2017, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 29:153-160; Miller et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk et al., 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia et al., 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643; Rose et al., 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin et al., 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder et al., 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; и Torfs et al., 2012, *Eur. J. Cancer*. 48:1332-1340. Пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует о высокой потребности в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

[0007] Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, предоставляя высокоспецифические и эффективные конъюгаты антитела к TF и лекарственного средства, в частности, для применения в лечении рака шейки матки.

[0008] Все цитируемые в настоящем документе источники, включая патентные заявки, патентные публикации и научную литературу, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждый отдельный источник был конкретно и индивидуально указан для включения посредством ссылки.

Сущность изобретения

[0009] В настоящем документе представлены способы лечения рака шейки матки у субъекта, предусматривающие введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF). Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлен способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом (например, функциональным пептидным аналогом) или его функциональным производным, и причем конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг. Согласно дополнительному варианту осуществления доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в

настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения: а) паклитакселом и цисплатином, b) паклитакселом и карбоплатином или c) паклитакселом и топотеканом. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект прошел лечение бевацизумабом. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект не подходит для лечения бевацизумабом. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект не является кандидатом на радикальную терапию. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерационную хирургию. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления,

представленных в настоящем документе, у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии, такой как метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ). Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к ТF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к ТF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

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

причем переменная область легкой цепи содержит:

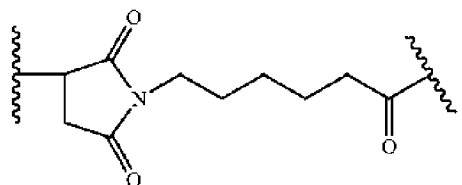
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6,

причем CDR антитела к ТF, или его антигенсвязывающего фрагмента, конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к ТF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на приблизительно

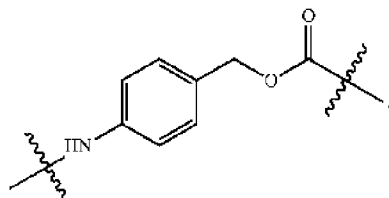
85%, по меньшей мере на приблизительно 90% или по меньшей мере на приблизительно 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на приблизительно 85%, по меньшей мере на приблизительно 90% или по меньшей мере на приблизительно 95% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином. Согласно дополнительному варианту осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. Согласно дополнительному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, где:

a) МС представляет собой:



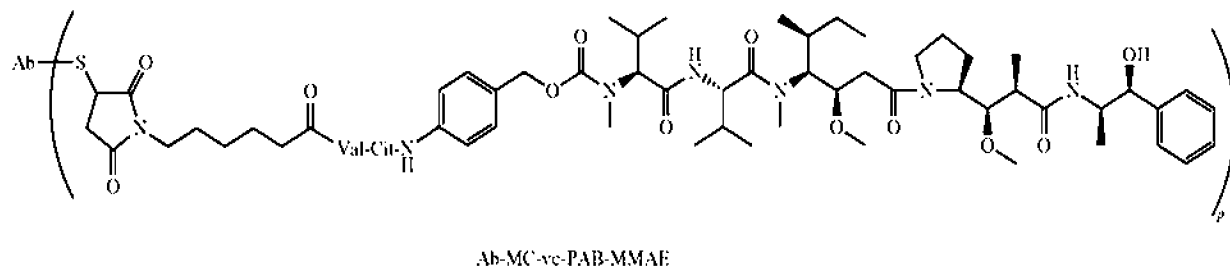
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) РАВ представляет собой:



[0010] Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF

или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно дополнительному варианту осуществления линкер присоединен к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно дополнительному варианту осуществления усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным (например, внутривенная инфузия). Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, после введения конъюгата антитела и лекарственного средства у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня. Согласно дополнительному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки,

доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта наблюдается общая выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев,

по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно

некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз и/или содержащие стероиды глазные капли. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъектом является человек. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

[0011] Также в настоящем документе представлены изделия, содержащие конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с TF. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлено изделие, содержащее: а) лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом (например, функциональным пептидным аналогом) или его функциональным производным; и б) листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению лекарственного препарата, содержащего конъюгат антитела и лекарственного средства, в способе лечения рака шейки матки у субъекта в соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. Согласно дополнительному варианту осуществления лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, находится в контейнере, выбранном из группы, состоящей из флакона, шприца и инфузионного мешка. Согласно дополнительному варианту осуществления контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки от приблизительно 4 мг до приблизительно 500 мг. Согласно дополнительному варианту осуществления контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг. Согласно дополнительному варианту осуществления контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки приблизительно 40 мг. Согласно другому дополнительному варианту осуществления контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки 40 мг. Согласно другому дополнительному варианту осуществления контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства в концентрации от

приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, представляет собой лиофилизированный порошок. Согласно дополнительному варианту осуществления лиофилизированный порошок восстанавливают с помощью подходящего разбавителя с получением в результате конечной концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, предназначен для введения путем внутривенной инфузии или инъекции. Согласно дополнительному варианту осуществления лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, предназначен для введения путем внутривенной инфузии.

Краткое описание чертежей

[0012] Файл с данными о патенте или комплект материалов заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии настоящего патента или публикации заявки на патент с чертежом(-ами) в цвете будут предоставлены Ведомством по запросу и при уплате необходимой пошлины.

[0013] Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение, на котором показан механизм действия (МОА) конъюгата антитела и лекарственного средства тизотумаба-ведотина.

[0014] Фиг. 2 представляет собой схему, на которой показан дизайн исследования с повышением дозы для лечения пациентов с раком с использованием тизотумаба-ведотина. Q3w обозначает, что цикл лечения осуществляется каждые три недели.

[0015] Фиг. 3 представляет собой график, на котором показаны наиболее распространенные связанные с лечением нежелательные эффекты (АЕ), проявляющиеся всего у ≥ 4 пациентов после лечения тизотумабом-ведотином во всех тестируемых дозах. N=27 обозначает 27 пациентов.

[0016] Фиг. 4А и 4В представляют собой график, на котором показаны **А)** средняя концентрация тизотумаба-ведотина в плазме крови и **В)** средняя концентрация свободного ММАЕ в динамике в ходе цикла 1 и цикла 2 для всех когорт для определения дозы.

[0017] Фиг. 5 представляет собой график, на котором показано наилучшее процентное изменение размера опухоли относительно исходного уровня у 27 пациентов. (i) Обозначает пациента 1 с раком шейки матки, и подвергавшегося лечению 2,2 мг/кг тизотумаба-ведотина. (ii) Обозначает пациента 2 с раком шейки матки, и подвергавшегося

лечению 1,2 мг/кг тизотумаба-ведотина. Исходный уровень был определен как результат последнего доступного измерения, выполненного перед первым циклом лечения тизотумабом-ведотином.

[0018] Фиг. 6 представляет собой сканограмму, полученную с помощью компьютерной томографии (СТ) метастаза легкого пациента 2. У этого пациента наблюдался рак шейки матки, и он подвергался лечению 1,2 мг/кг тизотумаба-ведотина.

[0019] Фиг. 7 представляет собой график, на котором показаны наиболее распространенные нежелательные явления (АЕ) у 34 подвергавшихся лечению пациентов с раком шейки матки.

[0020] Фиг. 8 представляет собой график, на котором показано наилучшее процентное изменение целевого очага поражения относительно исходного уровня.^a Обозначает, что два пациента были исключены из исследования до СТ-сканирования, и, следовательно, не представлены на графике.^b Обозначает PD вследствие появления нового очага поражения на той же сканограмме. Исходный уровень был определен как результат последнего доступного измерения, выполненного перед первым циклом лечения тизотумабом-ведотином.

[0021] Фиг. 9 представляет собой график, на котором показано наилучшее процентное изменение целевого очага поражения относительно исходного уровня.^a Обозначает пациента, у которого наблюдалось заболевание лимфатических узлов и устойчивые нецелевые очаги поражения при PR в качестве наилучшего ответа.^b Обозначает пациента, у которого наблюдалось заболевание лимфатических узлов, устойчивые нецелевые очаги поражения и новый очаг поражения при PD в качестве наилучшего ответа. Исходный уровень был определен как результат последнего доступного измерения, выполненного перед первым циклом лечения тизотумабом-ведотином.

[0022] Фиг. 10 представляет собой график, на котором показаны время до развития ответа и продолжительность ответа.^a Ответ определен как неподтвержденный + подтвержденный ответ.

[0023] Фиг. 11 представляет собой схему, на которой показан дизайн исследования II фазы для осуществления лечения тизотумабом-ведотином у пациентов с ранее подвергавшимся лечению, рецидивным или метастатическим раком, и которые прошли по меньшей мере одну предшествующую линию системной терапии.^a Обозначает инфузию тизотумаба-ведотина в концентрации 2,0 мг/кг в день 1 каждого цикла до тех пор, пока не возникнет прогрессирование заболевания. Каждый цикл лечения составлял 3 недели (Q3W).^b Обозначает СТ- или MRI-сканирование каждые 6 недель (± 7 дней) для первых

30 недель лечения и далее каждые 12 недель (± 7 дней), независимо от отсрочек лечения.^c
Обозначает «необязательный».

Подробное раскрытие настоящего изобретения

I. Определения

[0024] Для того, чтобы настоящее раскрытие могло быть более понятным, сначала приводятся определенные термины. В контексте настоящей заявки, если настоящим документом явно не предусмотрено иное, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всему тексту заявки.

[0025] Выражение «и/или» при применении в настоящем документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, подразумевается, что выражение «и/или» в контексте такой фразы, как «А и/или В» в настоящем документе включает «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Подобным образом, подразумевается, что выражение «и/или» в контексте такой фразы, как «А, В и/или С», охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0026] Следует понимать, что описанные в настоящем документе аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения включают «содержащий», «состоящий» и «состоящий по существу из» аспектов и вариантов осуществления.

[0027] Если не указано иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понятны рядовому специалисту в данной области, к которой относится настоящее раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2-е издание, 2002 г, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3-е издание, 1999 г, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, последняя редакция, 2000 г, Oxford University Press, предоставляют специалисту общий словарь множества применяемых в настоящем раскрытии терминов.

[0028] Единицы, префиксы и символы обозначены в их принятой согласно Международной системе единиц (СИ) форме. Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Предусмотренные в настоящем документе заголовки не являются ограничениями различных аспектов настоящего раскрытия, которые могут быть сделаны со ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание во всей своей полноте.

[0029] Термины «тканевой фактор», «TF», «CD142», «тканевой фактор в качестве антигена», «TF-антиген» и «CD142-антиген» в настоящем документе применяют взаимозаменяемо, и, если не указано иное, они включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи тканевого фактора человека, которые экспрессируются клетками в природе или экспрессируются на поверхности клеток, трансфицированных геном тканевого фактора. Тканевой фактор может представлять собой последовательность с номером доступа в Genbank NP_001984.

[0030] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, при этом все четыре соединены друг с другом дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов хорошо охарактеризована. См., к примеру, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из вариабельной области тяжелой цепи (в настоящем документе сокращено как V_H или VH) и константной области тяжелой цепи (C_H или CH). Константная область тяжелой цепи, как правило, состоит из трех доменов, C_H1, C_H2 и C_H3. Каждая легкая цепь, как правило, состоит из вариабельной области легкой цепи (в настоящем документе сокращено как V_L или VL) и константной области легкой цепи (C_L или CL). Константная область легкой цепи, как правило, состоит из одного домена, C_L. V_H- и V_L-области дополнительно могут быть подразделены на области гипервариабельности (или гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными по последовательности и/или форме структурно определенных петель), также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L, как правило, состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных, от amino-конца к карбокси-концу, в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 195, 901-917 (1987)). Как правило, нумерация аминокислотных остатков в этой области осуществляется с помощью способа, описанного в Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) (фразы, такие как нумерация остатков вариабельного домена как у Kabat или в соответствии с Kabat, в настоящем документе относятся к этой системе нумерации для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи). С применением этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность пептида может содержать меньшее количество аминокислот или дополнительные аминокислоты в соответствии с укорочением FR или CDR вариабельного

домена, или осуществляемой в них вставкой. Например, переменный домен тяжелой цепи может включать вставку одной аминокислоты (остаток 52a в соответствии с Kabat) после остатка 52 CDR2 V_H и вставленные остатки (к примеру, остатки 82a, 82b и 82c и т. д. в соответствии с Kabat) после остатка 82 FR тяжелой цепи. Нумерация остатков по Kabat может быть определена для данного антитела путем выравнивания по областям гомологии последовательности антитела со «стандартной» пронумерованной по Kabat последовательностью. Иммуноглобулин может относиться к любому из общеизвестных изотипов, включая без ограничения IgA, секреторные IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и включают без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

[0031] Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или любому их производному, которые обладают способностью к специфическому связыванию с антигеном в стандартных физиологических условиях с временем полужизни, составляющим значимые отрезки времени, такие как по меньшей мере приблизительно 30 минут, по меньшей мере приблизительно 45 минут, по меньшей мере приблизительно один час, по меньшей мере приблизительно два часа, по меньшей мере приблизительно четыре часа, по меньшей мере приблизительно 8 часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа или больше, приблизительно 48 часов или больше, приблизительно 3, 4, 5, 6, 7 или более дней и т. д. или любой другой соответствующий функционально определенный период (как, например, период времени, достаточный для индукции, стимуляции, усиления и/или модуляции физиологического ответа, ассоциированного со связыванием антитела с антигеном, и/или период времени, достаточный для того, чтобы антитело вызывало эффекторную активность). Переменные области тяжелых и легких цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компонентами системы комплемента, такими как C1q, являющийся первым компонентом в классическом пути активации системы комплемента. Как указано выше, в настоящем документе термин «антитело», если не указано иное или явно не противоречит контексту, включает фрагменты антитела, у которых сохраняется способность к специфическому связыванию с антигеном (например, антигенсвязывающий фрагмент). Было показано, что функция антитела, заключающаяся в связывании антигена, может осуществляться фрагментами

полноразмерного антитела. Примеры антигенсвязывающих фрагментов, охватываемых термином «антитело», включают (i) Fab'- или Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из V_L -, V_H -, C_L - и C_{H1} -доменов, или моновалентное антитело, как описано в WO2007059782 (Genmab A/S); (ii) $F(ab')_2$ -фрагменты, бивалентные фрагменты, содержащие два Fab-фрагмента, соединенные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) Fd-фрагмент, состоящий по существу из V_H - и C_{H1} -доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий по существу из V_L - и V_H -доменов одного плеча антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989)), который состоит по существу из V_H -домена и также называемый доменным антителом (Holt et al; Trends Biotechnol, 2003 Nov;21(11):484-90); (vi) антитела представителя верблюдовых или наноантитела (Revets et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan;5(1): 111-24) и (vii) выделенную определяющую комплементарность область (CDR). Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, V_L и V_H , кодируются отдельными генами, они могут быть соединены, с применением рекомбинантных способов, синтетическим линкером, который позволяет получать их в виде одной белковой цепи, в которой V_L - и V_H -области объединяются в пару с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечные антитела или одноцепочечный Fv (scFv), см., к примеру, Bird et al., Science 242, 423-426 (1988) и Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)). Такие одноцепочечные антитела охватываются термином «антитело», если не указано иное или явно не указано контекстом. Хотя такие антигенсвязывающие фрагменты обычно включены в значение термина «антитело», в совокупности и каждый по отдельности они являются уникальными признаками настоящего изобретения, характеризующаясь отличающимися биологическими свойствами и функциональностью. Эти и другие пригодные в контексте настоящего изобретения фрагменты антител рассматриваются дополнительно в настоящем документе. Также следует понимать, что термин антитело, если не указано иное, также включает поликлональные антитела, моноклональные антитела (mAb), антитело-подобные полипептиды, такие как химерные антитела и гуманизированные антитела, и фрагменты антител, у которых сохраняется способность к специфическому связыванию с антигеном (например, антигенсвязывающие фрагменты), обеспечиваемые с применением любой известной методики, такой как ферментативное расщепление, синтез пептидов и рекомбинантные методики. Полученное антитело может относиться к любому изотипу. Если явным образом не указано, и, если из контекста не следует иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов.

[0032] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое практически не содержит других антител с другими типами антигенной специфичности (например,

выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, практически не содержит антител, которые специфически связываются с отличными от TF антигенами). Выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может, однако, характеризоваться перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы TF других видов. Более того, выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. Согласно одному варианту осуществления антитело относится к конъюгату с присоединенным другим средством (например, низкомолекулярным лекарственным средством). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF включает конъюгат антитела к TF с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

[0033] Термин «моноклональное антитело» (mAb) относится к не встречающемуся в природе препарату молекул антител одного молекулярного состава, т. е. молекул антител, первичные последовательности которых являются практически идентичными, и которые характеризуются одной специфичностью связывания и аффинностью в отношении конкретного эпитопа. Моноклональное антитело является примером выделенного антитела. Моноклональные антитела можно получать с помощью гибридомной, рекомбинантной, трансгенной или других технологий, известных специалистам в данной области.

[0034] «Антитело человека» (HuMAb) относится к антителу, содержащему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Антитела человека по настоящему раскрытию могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, в случае мутаций, введенных с применением случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*). Однако подразумевается, что в контексте настоящего документа термин «антитело человека» не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мыши, были привиты на каркасные последовательности человека. Термины «антитела человека» и «полностью человеческие антитела» применяют как синонимы.

[0035] «Гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором некоторые, большая часть или все из аминокислот вне CDR отличного от человеческого антитела замещены соответствующими аминокислотами, происходящими из иммуноглобулинов человека. Согласно одному варианту осуществления гуманизированной формы антитела

некоторые, большая часть или все из аминокислот вне CDR были замещены аминокислотами из иммуноглобулинов человека, тогда как некоторые, большая часть или все из аминокислот в пределах одной или более CDR остались неизменными. Допускаются небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот, при условии, что они не устраняют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное антитело» сохраняет антигенную специфичность, аналогичную таковой исходного антитела. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR гуманизированного антитела предусматривают CDR из отличного от человеческого антитела млекопитающего. Согласно другим вариантам осуществления CDR гуманизированного антитела предусматривают CDR из сконструированного синтетического антитела.

[0036] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором переменные области происходят из одного вида, а константные области происходят из другого вида, как, например, антитело, в котором переменные области происходят из антитела мыши, а константные области происходят из антитела человека.

[0037] «Антитело к антигену» относится к антителу, которое специфически связывается с антигеном. Например, антитело к TF специфически связывается с TF.

[0038] «Антигенсвязывающая часть» или антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным полным антителом. Примеры фрагментов антител (например, антигенсвязывающий фрагмент) включают без ограничения Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В результате расщепления антител папаином образуются два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab»-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный «Fc»-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. При обработке пепсином образуется F(ab')₂-фрагмент, который содержит два антигенсвязывающих сайта и все еще способен к перекрестному связыванию антигена.

[0039] Термин «гиперварибельная область», «HVR» или «HV», при применении в настоящем документе, относится к областям переменного домена антитела, которые являются гиперварибельными по последовательности и/или форме структурно определенных петель. Обычно антитела содержат шесть HVR; три в VH (H1, H2, H3) и три в VL (L1, L2, L3). В нативных антителах H3 и L3 проявляют наибольшее разнообразие из шести HVR, и в частности H3, как полагают, играет особую роль в придании антителам

высокой специфичности. См., например, Xu *et al. Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu в *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Более того, встречающиеся в природе антитела представителей верблюдовых, состоящие только из тяжелой цепи, являются функциональными и стабильными в отсутствие легкой цепи. См., например, Hamers-Casterman *et al., Nature* 363:446-448 (1993) и Sheriff *et al., Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

[0040] Применяют ряд вариантов в соответствии с определением границ HVR, и они включены в настоящий документ. HVR, которые являются определяющими комплементарность областями согласно Kabat (CDR), основаны на вариабельности последовательностей и являются наиболее часто применяемыми (Kabat *et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). HVR согласно Chothia вместо этого предусматривают расположение структурных петель (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). HVR в контексте «контактной» схемы нумерации основываются на анализе доступных сложных кристаллических структур. Остатки из каждого из этих HVR указаны ниже.

Петля	Kabat	Chothia	«Контактная»
L1	L24-L34	L26-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H32	H30-H35B (нумерация по Kabat)
H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35 (нумерация по Chothia)
H2	H50-H65	H53-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101

[0041] В контексте настоящего документа термины «связывание» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с заранее определенным антигеном, как правило, представляет собой связывание с аффинностью, соответствующей K_D приблизительно 10^{-7} М или меньше, как, например, приблизительно 10^{-8} М или меньше, как, например, приблизительно 10^{-9} М или меньше, приблизительно 10^{-10} М или меньше или приблизительно 10^{-11} М или даже меньше, при определении, к примеру, с помощью технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR) на приборе BIAcore 3000 с применением антигена в качестве лиганда и антитела в качестве анализируемого вещества,

и антитело связывается с заранее определенным антигеном с аффинностью, соответствующей K_D , которая по меньшей мере в десять раз ниже, как, например, по меньшей мере в 100 раз ниже, к примеру, по меньшей мере в 1000 раз ниже, как, например, по меньшей мере в 10000 ниже, к примеру, по меньшей мере в 100000 раз ниже таковой для связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеин), отличным от заранее определенного антигена или близкородственного антигена. Количество, при котором аффинность является более низкой, зависит от K_D антитела, так что если K_D антитела очень низкая (то есть антитело является высокоспецифическим), то количество, при котором аффинность в отношении антигена ниже, чем аффинность в отношении неспецифического антигена, может быть по меньшей мере 10000-кратным.

[0042] Термин « k_d » (сек^{-1}) в контексте настоящего документа относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{off} .

[0043] Термин « k_a » ($\text{M}^{-1} \times \text{сек}^{-1}$) в контексте настоящего документа относится к константе скорости ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

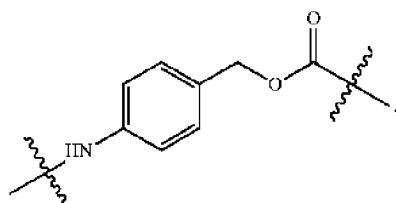
[0044] Термин « K_D » (M) в контексте настоящего документа относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

[0045] Термин « K_A » (M^{-1}) в контексте настоящего документа относится к равновесной константе ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген, и ее получают делением k_a на k_d .

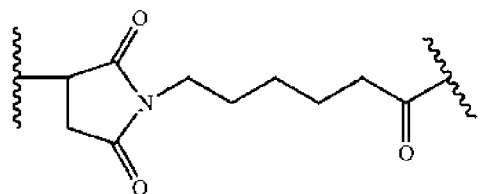
[0046] Термин «ADC» относится к конъюгату антитела и лекарственного средства, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу к TF, которое соединено с другим фрагментом (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

[0047] Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0048] Сокращение «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0049] Сокращение «MC» относится к удлиняющему фрагменту малеимидокапроилу:



[0050] Термин «Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ посредством линкера МС-vc-РАВ.

[0051] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» могут включать опухоль. Неконтролируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани и могут также давать метастазы в удаленные части организма через лимфатическую систему или кровяное русло. После метастазирования удаленные опухоли могут называть «происходящими из» пре-метастатической опухоли. Например, «опухоль, происходящая из» злокачественной опухоли шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазирования рака шейки матки.

[0052] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу воздействия или процесса, осуществляемых по отношению к субъекту, или введению ему активного средства, с целью реверсии, ослабления, облегчения, ингибирования, замедления или предупреждения появления, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание представляет собой рак.

[0053] «Субъект» включает любое животное, являющееся человеком, или не являющееся человеком. Термин «животное, не являющееся человеком», включает без ограничения позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овца, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек. Термины «субъект», и «пациент», и «индивидуум» в настоящем документе применяют взаимозаменяемо.

[0054] «Эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество», или «терапевтически эффективная дозировка» относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и с необходимыми интервалами применения, для достижения требуемого терапевтического результата. Такие требуемые терапевтические результаты включают предотвращение у субъекта проявления заболевания или стимуляцию регрессии заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, повышение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предупреждение

ухудшения или утраты дееспособности вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания можно оценивать с применением ряда способов, известных практикующему специалисту, например, у субъектов-людей в ходе клинических испытаний, в рамках систем с использованием модельных животных, с возможностью прогнозирования эффективности у людей, или с помощью анализа активности средства в *in vitro* анализах. Терапевтически эффективное количество конъюгата антитела к TF и лекарственного средства может варьироваться в соответствии с такими факторами, как стадия заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность конъюгата антитела к TF и лекарственного средства вызывать требуемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество также представляет собой таковое, при котором терапевтически благоприятные эффекты компенсируют любые токсичные или неблагоприятные эффекты конъюгата антитела к TF и лекарственного средства.

[0055] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитела к TF и лекарственного средства) включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту, подверженному риску развития рака (например, субъекту, у которого наблюдается предопухолевое состояние) или перенесения рецидива рака, обеспечивает ингибирование развития или повторного проявления рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество обеспечивает предупреждение развития или рецидива рака полностью. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо предупреждение развития или рецидива рака полностью.

[0056] В контексте настоящего документа «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитела и лекарственного средства), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

[0057] В качестве примера, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака до момента устранения рака. «Стимуляция регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению темпа роста опухоли или размера, степени некроза опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, повышению частоты и

продолжительности бессимптомных периодов заболевания, предупреждению ухудшения или утраты дееспособности вследствие поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства стимулировать регрессию злокачественной опухоли у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других нежелательных физиологических эффектов на уровне клетки, органа и/или организма (нежелательные эффекты), обусловленных введением лекарственного средства.

[0058] В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства обеспечивает ингибирование роста клеток или роста опухоли по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или по меньшей мере приблизительно 100% у получавшего(-их) лечение субъекта(-ов) (например, одного или более получавших лечение субъектов) по сравнению с не получавшим(-и) лечение субъектом(-ами) (например, одним или более не получавшими лечение субъектами).

[0059] Согласно другим вариантам осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 30 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней, по меньшей мере приблизительно 50 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти конечные измерения терапевтической эффективности оценка иммунотерапевтических препаратов также должна учитывать «паттерны иммунных ответов».

[0060] «Устойчивый ответ» относится к устойчивому эффекту в отношении подавления роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или уменьшаться в сравнении с размером в начале фазы введения. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивый ответ характеризуется продолжительностью по меньшей мере такой же, что и продолжительность лечения, по меньшей мере в 1,5×, 2,0×, 2,5× или 3,0× раза дольше продолжительности лечения.

[0061] В контексте настоящего документа «полный ответ», или «CR», относится к исчезновению всех целевых очагов поражения; «частичный ответ», или «PR», относится по

меньшей мере к 30% уменьшению суммы наибольших диаметров (SLD) целевых очагов поражения, принимая в качестве точки отсчета исходный уровень SLD; и «стабилизация заболевания», или «SD», не относится ни к достаточному сокращению целевых очагов поражения, чтобы претендовать на PR, ни к достаточному увеличению, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве точки отсчета наименьшую SLD с момента начала лечения.

[0062] В контексте настоящего документа «выживаемость без прогрессирования», или «PFS», относится к промежутку времени в ходе и после лечения, на протяжении которого течение подлежащего лечению заболевания (например, рака) не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать промежуток времени, в течение которого у пациентов наблюдался полный ответ или частичный ответ, а также промежуток времени, в течение которого у пациентов наблюдалась стабилизация заболевания.

[0063] В контексте настоящего документа «общая доля пациентов с объективным ответом», или «ORR», относится к сумме доли пациентов с полным объективным ответом (CR) и доли пациентов с частичным объективным ответом (PR).

[0064] В контексте настоящего документа «общая выживаемость», или «OS», относится к процентной доле индивидуумов в группе, которые с большой вероятностью остаются живы спустя определенный промежуток времени.

[0065] Термин «доза, рассчитанная на вес», как изложено в настоящем документе, означает, что вводимую пациенту дозу рассчитывают на основе веса пациента. Например, если пациент с весом тела 60 кг нуждается в 2 мг/кг конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, можно рассчитать и применять соответствующее количество конъюгата антитела к TF и лекарственного средства (т. е. 120 мг) для введения.

[0066] Использование термина «постоянная доза» по отношению к способам и дозировкам по настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят пациенту независимо от веса или площади поверхности тела (BSA) пациента. Постоянная доза, следовательно, не приводится в виде дозы в мг/кг, а скорее в виде абсолютного количества средства (например, конъюгата антитела к TF и лекарственного средства). Например, индивидуум весом 60 кг и индивидуум весом 100 кг будут получать одинаковую дозу конъюгата антитела и лекарственного средства (например, 240 мг конъюгата антитела к TF и лекарственного средства).

[0067] Фраза «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с применением у млекопитающего, подлежащего лечению с их использованием.

[0068] Фраза «фармацевтически приемлемая соль» в контексте настоящего документа относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по настоящему изобретению. Иллюстративные соли включают без ограничения соли, представляющие собой сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислую соль фосфорной кислоты, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формат, бензоат, глутамат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т. е. 4,4'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может предусматривать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может представлять собой любой органический или неорганический компонент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В тех случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, они могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0069] «Введение» относится к физическому введению субъекту терапевтического средства с применением любого из ряда способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Иллюстративные пути введения конъюгата антитела к ТГ и лекарственного средства включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенной инфузии). Фраза «парентеральное введение» в контексте настоящего документа означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию, а также *in vivo* электропорацию. Терапевтическое средство можно вводить путем, отличным от парентерального, или перорально. Другие отличные от парентерального пути включают местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназальный,

вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также можно осуществлять, например, однократно, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов.

[0070] Термины «исходный уровень» или «исходное значение», применяемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к мере выраженности или характеристике симптома до применения терапии (например, описанного в настоящем документе конъюгата антитела и лекарственного средства) или в начале применения терапии. Исходное значение можно сравнивать с эталонным значением с целью определения уменьшения выраженности или улучшения симптома TF-ассоциированного заболевания, предусмотренного в настоящем документе (например, рака шейки матки). Термины «эталон» или «эталонное значение», применяемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к мере выраженности или характеристике симптома после применения терапии (например, описанного в настоящем документе конъюгата антитела и лекарственного средства). Эталонное значение можно измерять один или более раз в ходе схемы применения или курса лечения или по завершении схемы применения или курса лечения. «Эталонное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, которое имеет верхний и/или нижний предел; диапазон значений; усредненное значение; медианное значение; среднее значение; или значение в сравнении с исходным значением.

[0071] Подобным образом, «исходное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, которое имеет верхний и/или нижний предел; диапазон значений; усредненное значение; медианное значение; среднее значение; или значение в сравнении с эталонным значением. Эталонное значение и/или исходное значение может быть получено для одного индивидуума, двух разных индивидуумов или группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

[0072] Термин «монотерапия» в контексте настоящего документа означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства является единственным противораковым средством, вводимым субъекту в ходе курса лечения. Однако субъекту могут вводиться другие терапевтические средства. Например, в ходе монотерапии можно вводить противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту с раком для лечения симптомов, ассоциированных с раком, но не симптомов самого рака как первичного заболевания, включая, например, воспаление, боль, потерю веса и общее недомогание.

[0073] «Нежелательное явление» (АЕ) в контексте настоящего документа представляет собой любой неблагоприятный и обычно непредусмотренный или неприемлемый признак (включая отклоняющиеся от нормы данные лабораторного исследования), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медицинского вмешательства. Медицинское вмешательство может сопровождаться одним или более ассоциированными АЕ, и при этом каждое АЕ может характеризоваться одинаковой или отличной степенью тяжести. Отсылка к способам, с помощью которых можно «изменить нежелательные явления», означает схему лечения, которая обеспечивает снижение частоты возникновения и/или тяжести одного или более АЕ, ассоциированных с применением другой схемы лечения.

[0074] «Серьезное нежелательное явление», или «SAE», в контексте настоящего документа представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

- Приводит к смертельному исходу или представляет угрозу для жизни (в контексте определения серьезного нежелательного явления «представляющий угрозу для жизни» относится к событию, при котором пациент подвергался риску смерти на момент события; оно не относится к событию, которое гипотетически могло привести к смерти, если бы было более серьезным).

- Приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности.
- Представляет собой врожденную аномалию/порок развития.
- Является значимым с медицинской точки зрения, т. е. определено как событие, которое подвергает пациента риску, или в случае которого требуется медицинское или хирургическое вмешательство для предупреждения одного из вышеперечисленных исходов. При принятии решения о том, является ли АЕ «важным с медицинской точки зрения», необходимо руководствоваться врачебным мнением или научным обоснованием.

- Требуется госпитализация или ее продление, за исключением следующего: 1) стандартное лечение или мониторинг первичного заболевания, не ассоциированные с каким-либо ухудшением состояния, 2) плановое или предварительно запланированное лечение уже имеющегося состояния, которое не связано с показанием в рамках исследования, и которое не ухудшалось с момента подписания информированного согласия, и социальные причины и кратковременная госпитализация взамен помощи ухаживающего лица в отсутствие какого-либо ухудшения общего состояния пациента.

[0075] Следует понимать, что использование альтернативы (например, «или») означает либо одну, обе, либо любую комбинацию альтернатив. В контексте настоящего

документа формы единственного числа следует понимать как относящиеся к «одному или более» из любых указанных или перечисленных компонентов.

[0076] Термины «приблизительно» или «состоящий главным образом из» относятся к значению или композиции, которые находятся в приемлемом диапазоне погрешностей для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в данной области, которые частично будут зависеть от того, каким образом измеряется или определяется значение или композиция, т. е. ограничений системы измерений. Например, «приблизительно» или «состоящий главным образом из» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области. В качестве альтернативы, «приблизительно» или «состоящий главным образом из» может означать диапазон вплоть до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, термины могут предусматривать разницу значения вплоть до порядка или вплоть до 5 раз. В случае, когда конкретные значения или композиции предусмотрены в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, значение «приблизительно» или «состоящий главным образом из» следует рассматривать как находящееся в пределах приемлемого диапазона погрешностей для такого конкретного значения или композиции.

[0077] Выражения «один раз приблизительно каждую неделю», «один раз приблизительно каждые две недели», «один раз приблизительно каждые три недели» или любые другие подобные выражения касательно интервалов времени между приемами дозы в контексте настоящего документа означают приближенные значения. «Один раз приблизительно каждую неделю» может включать каждые семь дней $\pm$ один день, т. е. интервал времени от «каждые шесть дней» до «каждые восемь дней». «Один раз приблизительно каждые две недели» может включать каждые четырнадцать дней $\pm$ два дня, т. е. интервал времени от «каждые двенадцать дней» до «каждые шестнадцать дней». «Один раз приблизительно каждые три недели» может включать каждые двадцать один день $\pm$ три дня, т. е. интервал времени от «каждые восемнадцать дней» до «каждые двадцать четыре дня». Подобные приближения распространяются, например, на интервалы времени один раз приблизительно каждые четыре недели, один раз приблизительно каждые пять недель, один раз приблизительно каждые шесть недель и один раз приблизительно каждые двенадцать недель.

[0078] Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентных значений, диапазон соотношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, в соответствующих случаях, его дробные части (как, например, десятая и сотая часть целого числа), если не указано иное.

[0079] Различные описанные в настоящем раскрытии аспекты описываются более подробно в следующих подразделах.

II. КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

[0080] Настоящее изобретение относится к конъюгатам антитела к TF и лекарственного средства, которые являются пригодными для лечения рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии (например, рак шейки матки 3 стадии или рак шейки матки 4 стадии или метастатический рак шейки матки). Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается повторно проявившийся, рецидивный и/или метастатический рак шейки матки.

A. Антитело к TF

[0081] В целом антитела по настоящему раскрытию иммуноспецифически связывают TF и проявляют цитостатический и цитотоксический эффекты в отношении злокачественных клеток, таких как клетки рака шейки матки. Антитела по настоящему раскрытию предпочтительно являются моноклональными, и могут представлять собой полиспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, Fab-фрагменты, F(ab')-фрагменты, фрагменты, полученные с помощью экспрессирующей Fab библиотеки, и TF-связывающие фрагменты любого из вышеприведенного. Молекулы иммуноглобулинов по настоящему раскрытию могут принадлежать к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

[0082] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего раскрытия антитела представляют собой описанные в настоящем документе антигенсвязывающие фрагменты человека, и они включают без ограничения Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, связанные дисульфидными связями Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие либо V_L-, либо V_H-домен. Антигенсвязывающие фрагменты, включая одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную(-ые) область(-и) отдельно или в комбинации со всей совокупностью или частью из следующего: шарнирная область, CH1-, CH2-, CH3- и CL-домены. Также в настоящее раскрытие включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной(-ых) области(-ей) с шарнирной областью, CH1-, CH2-, CH3- и CL-доменами. Предпочтительно антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой

таковые человека, представителя мышинных (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, представителя верблюдовых, лошади или курицы.

[0083] Антитела по настоящему раскрытию могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или полиспецифическими. Полиспецифические антитела могут быть специфическими в отношении разных эпитопов TF или могут быть специфическими в отношении как TF, так и гетерологичного белка. См., например, публикации согласно PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; заявки на выдачу патента США №№ 4474893; 4714681; 4925648; 5573920; 5601819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[0084] Антитела по настоящему раскрытию могут быть описаны или указаны в контексте конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотных последовательностей данных CDR или FR без труда могут быть определены с применением любой из ряда хорошо известных схем, включая таковые, описанные Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»); Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации «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.” («Контактная» схема нумерации); 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 (схема нумерации «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, (схема нумерации «Aho»); и Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, схема нумерации «AbM»). Границы данных CDR могут варьировать в зависимости от применяемой для идентификации схемы. Согласно некоторым вариантам осуществления «CDR» или «определяющую комплементарность область», или отдельные указанные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), данного антитела или его области (например, его вариабельной области) следует понимать как охватывающие CDR (или конкретную CDR), как определено с помощью любой из вышеупомянутых схем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в аминокислотной последовательности данной V_H- или V_L-области, следует понимать, что такая CDR содержит последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в пределах вариабельной области, как определено с помощью любой из вышеупомянутых схем. Может быть указана схема для

идентификации конкретной CDR или конкретных CDR, как, например, CDR, определенной с помощью способа Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

[0085] Последовательности CDR антител к TF конъюгатов антитела к TF и лекарственного средства в настоящем документе представлены в соответствии со схемой нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

[0086] Согласно определенным вариантам осуществления антитела по настоящему раскрытию содержат одну или более CDR антитела 011. См. WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Настоящее раскрытие охватывает антитело или его производное, содержащие переменный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный переменный домен содержит (a) набор из трех CDR, при этом указанный набор CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (b) набор из четырех каркасных областей, при этом указанный набор из каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе 011, и при этом указанное антитело или его производное иммуноспецифически связывают TF. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[0087] Согласно одному аспекту представлены антитела к TF, которые конкурируют с тизотумабом за связывание с TF. Также представлены антитела к TF, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб.

[0088] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из последовательностей CDR тизотумаба.

[0089] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и/или причем переменная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0090] Описанное в настоящем документе антитело к TF может содержать любую подходящую последовательность каркасной области переменного домена, при условии, что антитело сохраняет способность к связыванию с TF (например, TF человека). В контексте настоящего документа каркасные области тяжелой цепи обозначены как «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». Согласно

некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность каркасной области переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4 соответственно). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность каркасной области переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4 соответственно).

[0091] Согласно одному варианту осуществления антитело к TF содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий последовательность каркасной области и гиперпеременные области, причем последовательность каркасной области содержит аминокислотные последовательности HC-FR1-HC-FR4 SEQ ID NO:9 (HC-FR1), SEQ ID NO:10 (HC-FR2), SEQ ID NO:11 (HC-FR3) и SEQ ID NO:12 (HC-FR4) соответственно; CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

[0092] Согласно одному варианту осуществления антитело к TF содержит переменный домен легкой цепи, содержащий последовательность каркасной области и гиперпеременные области, причем последовательность каркасной области содержит аминокислотные последовательности LC-FR1-LC-FR4 SEQ ID NO:13 (LC-FR1), SEQ ID NO:14 (LC-FR2), SEQ ID NO:15 (LC-FR3) и SEQ ID NO:16 (LC-FR4) соответственно; CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GDYTTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:7), а переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYN SYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

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

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

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

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

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

c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); и

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

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

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

b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); и

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

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

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

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

c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); и

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

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к TF, которое связывается с TF (например, TF человека), причем антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

(1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9;

(2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;

(3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10;

(4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2;

(5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11;

(6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

(7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:12,

и/или

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий:

(1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13;

- (2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4;
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:14;
- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5;
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15;
- (6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6; и
- (7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:16.

[0099] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, или содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7. Согласно определенным вариантам осуществления переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с TF (например, TF человека). Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки и/или делеции в SEQ ID NO:7 были подвергнуты в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) имеют место в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (а) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ

ID NO:1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. Согласно определенным вариантам осуществления вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с TF (например, TF человека). Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки и/или делеции в SEQ ID NO:8 были подвергнуты в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) имеют место в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (c) CDR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит вариабельный домен тяжелой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления, и вариабельный домен легкой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации таких последовательностей.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, представленную в SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 4,

CDR2 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, представленную в SEQ ID NO: 6, причем CDR антитела к TF конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства содержит: i) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 8.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства представляет собой моноклональное антитело.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как описано в WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

[0107] Антитела по настоящему изобретению также могут быть описаны или указаны в контексте их аффинности связывания к TF. Предпочтительные показатели аффинности связывания включают таковые с константой диссоциации или K_d менее 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 или 10^{-15} M.

[0108] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, содержащих тяжелые цепи, обозначаемые как α , δ , ϵ , γ , и μ соответственно. Классы γ и α дополнительно подразделяются на подклассы, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. IgG1-антитела могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любой из которых подходит для применения согласно некоторым из вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. Распространенными аллотипическими вариантами в человеческих популяциях являются таковые, обозначенные буквами a, f, n, z, или их комбинации. Согласно любым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, предусматривающую Fc-область IgG человека. Согласно дополнительным вариантам осуществления Fc-область IgG человека относится к IgG1 человека.

[0109] Антитела также включают производные, которые являются модифицированными, т. е. путем ковалентного присоединения к антителу молекулы

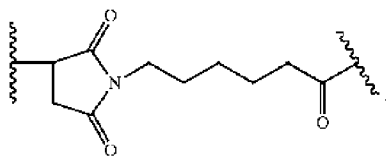
любого типа так, чтобы ковалентное присоединение не препятствовало связыванию антитела с ТФ или проявлению цитостатического или цитотоксического эффекта в отношении HD-клеток. Например, без ограничения, производные антитела включают антитела, которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолиза, соединения с клеточным лигандом или другим белком и т. д. Любые из многочисленных химических модификаций можно осуществлять с помощью известных методик, включая без ограничения специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т. д. Кроме того, производное может содержать одну или более нестандартных аминокислот.

В. Структура конъюгата антитела и лекарственного средства

[0110] Согласно некоторым аспектам описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТФ и лекарственного средства содержат линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, описанными в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

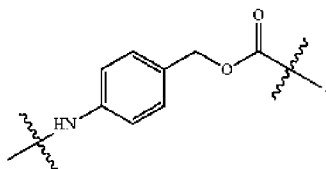
[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидакапроил (МС), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (РАВ). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



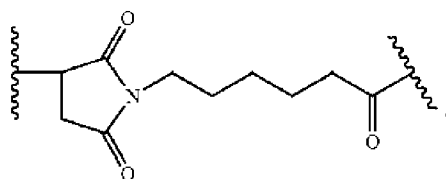
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидокапроил (МС). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой МС-, где:

а) МС представляет собой:

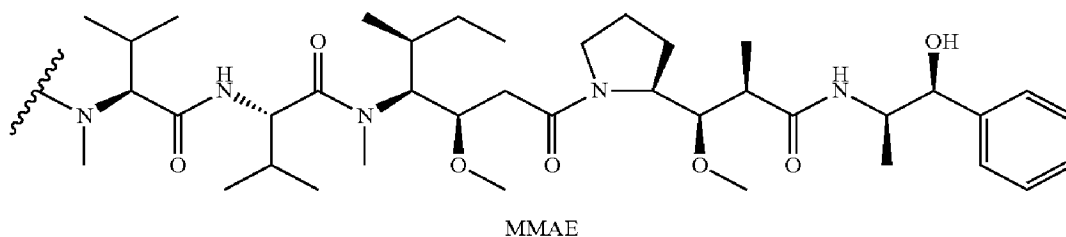


[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0114] Согласно некоторым аспектам описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТФ и лекарственного средства содержат описанный в настоящем документе линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, описанными в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Было показано, что ауристатин нарушает динамику микротрубочек, гидролиз ГТФ и деление ядра и клетки (см. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584), и обладают противораковой (см. заявку на выдачу патента США № 5663149) и противогрибковой активностью (см. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965. Например, можно осуществлять реакцию ауристатина Е с п-ацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с получением АЕВ и АЕВВ соответственно.

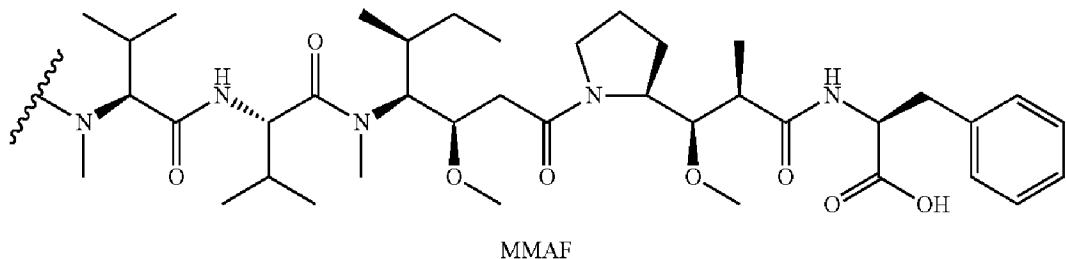
Другие типичные производные ауристатина включают АРР, ММАF (монометилауристатин F) и ММАЕ (монометилауристатин E). Подходящие ауристатины и аналоги, производные и пролекарства ауристатина, а также подходящие линкеры для конъюгации ауристатинов с Ab, описаны, например, в заявках на выдачу патента США №№ 5635483, 5780588 и 6214345 и в публикациях международных заявок на патент WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к ТF и лекарственного средства цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристатин или его функциональный аналог (например, функциональный пептид на его основе) или его функциональное производное. Согласно некоторым вариантам осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин или его функциональный аналог (например, функциональный пептид на его основе) или его функциональное производное.

[0115] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ):



где волнистая линия обозначает сайт присоединения линкера.

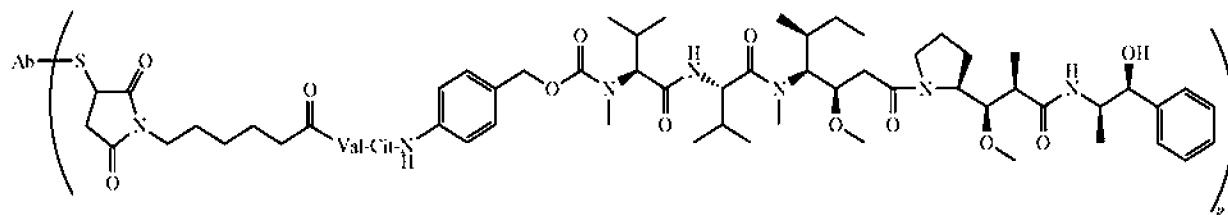
[0116] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин F (ММАF):



где волнистая линия обозначает сайт присоединения линкера.

[0117] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: MC-vc-PAB-, и присоединен к ММАЕ. Образующийся в результате линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-ММАЕ, также называется vcММАЕ. Фрагмент

лекарственное средство-линкер vcMMAE и способы конъюгации раскрыты в WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Если vcMMAE присоединен к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, описанными в настоящем документе, образующаяся в результате структура является следующей:

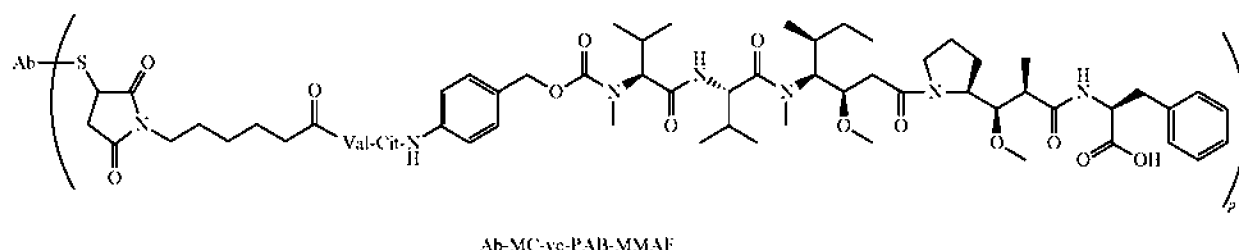


Ab-MC-vc-PAB-MMAE

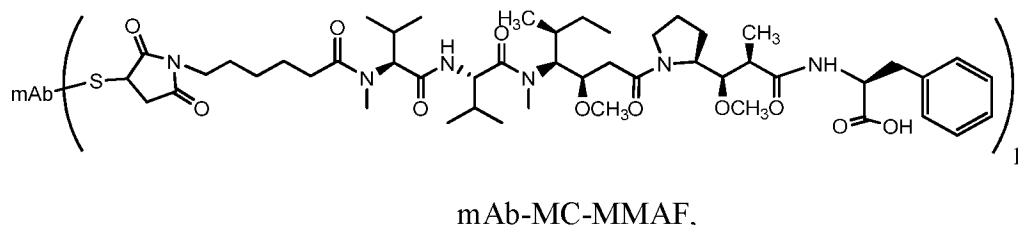
где p обозначает число от 1 до 8, например, p может составлять 3-5, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p определяют с помощью хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения нагруженных лекарственным средством молекул на основе возрастающей гидрофобности, от наименее гидрофобной неконъюгированной формы, элюируемой первой, до наиболее гидрофобной формы с 8 единицами лекарственного средства, элюируемой последней, с процентной площадью пика, соответствующей относительному распределению конкретных нагруженных лекарственным средством молекул конъюгатов антитела и лекарственного средства. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления p определяют с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, путем осуществления сперва реакции восстановления с целью полной диссоциации тяжелых и легких цепей ADC, затем разделения легких и тяжелых цепей и их соответствующих нагруженных лекарственным средством форм на RP-колонке, где процентный пик, являющийся результатом интеграции пиков легких цепей и тяжелых цепей, вместе с заданной нагрузкой в виде лекарственного средства для каждого пика, применяется для расчета средневзвешенного соотношения лекарственного средства и антитела. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0118] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: MC-vc-PAB-, и присоединен к MMAF. Образующийся в результате линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAF, также называется vcMMAF. Согласно

другому варианту осуществления нерасщепляемый линкер MC присоединен к MMAF. Образующийся в результате линкер-ауристатин MC-MMAF также называется mcMMAF. Фрагменты лекарственное средство-линкер vcMMAF и mcMMAF и способы конъюгации раскрыты в WO2005081711 и US7498298. Если vcMMAF или mcMMAF присоединены к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, описанными в настоящем документе, образующаяся в результате структура является следующей:



или



где p обозначает число от 1 до 8, например, p может составлять 3-5, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab или mAb обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p определяют с помощью хроматографии с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения нагруженных лекарственным средством молекул на основе возрастающей гидрофобности, от наименее гидрофобной неконъюгированной формы, элюируемой первой, до наиболее гидрофобной формы с 8 единицами лекарственного средства, элюируемой последней, с процентной площадью пика, соответствующей относительному распределению конкретных нагруженных лекарственным средством молекул конъюгатов антитела и лекарственного средства. См.

Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления р определяют с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC), например, путем осуществления сперва реакции восстановления с целью полной диссоциации тяжелых и легких цепей ADC, затем разделения легких и тяжелых цепей и их соответствующих нагруженных лекарственным средством форм на RP-колонке, где процентный пик, являющийся результатом интеграции пиков легких цепей и тяжелых цепей, вместе с заданной нагрузкой в виде лекарственного средства для каждого пика, применяется для расчета средневзвешенного соотношения лекарственного средства и антитела. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0119] Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

С. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

[0120] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также представлены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Дополнительно в настоящем документе представлены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Дополнительно в настоящем документе представлены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Дополнительно в настоящем документе представлены клетки-хозяева, содержащие векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Способы получения антитела к TF, линкера и конъюгата антитела и лекарственного средства описаны в заявке на выдачу патента США № 9168314.

[0121] Описанные в настоящем документе антитела к TF можно получать с помощью хорошо известных рекомбинантных методик с применением хорошо известных экспрессионных векторных систем и клеток-хозяев. Согласно одному варианту осуществления антитела получают в клетке CHO с применением экспрессионной векторной системы GS, как раскрыто в De la Cruz Edmunds et al., 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, заявке на выдачу патента США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, заявке на выдачу патента США № 5591639, заявке на выдачу патента США № 5658759, EP338841, заявке на выдачу патента США № 5879936 и заявке на выдачу патента США № 5891693.

[0122] После выделения и очистки антител из клеточной среды с применением хорошо известных в данной области методик, их подвергают конъюгации с ауристатином посредством линкера, как описано в заявке на выдачу патента США № 9168314.

[0123] Описанные в настоящем документе моноклональные антитела к TF можно получать, например, с помощью способа с использованием гибридомы, впервые описанного Kohler et al., *Nature*, 256, 495 (1975), или их можно получать с помощью способов на основе технологии рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также можно выделять из фаговых библиотек антител с применением методик, описанных, например, в Clackson et al., *Nature*, 352, 624-628 (1991) и Marks et al., *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела можно получать из любого подходящего источника. Таким образом, например, моноклональные антитела можно получать из гибридом, полученных на основе В-клеток селезенки мышиных, полученных от мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, к примеру, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес антиген. Моноклональные антитела также можно получать из гибридом, происходящих из экспрессирующих антитело клеток иммунизированных людей или отличных от человека млекопитающих, таких как крысы, собаки, приматы и т. д.

[0124] Согласно одному варианту осуществления антитело по настоящему изобретению представляет собой антитело человека. Моноклональные антитела человека, направленные против тканевого фактора, можно получать с применением трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих элементы иммунной системы человека, а не системы мыши. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают мышей, называемых в настоящем документе мышами HuMAb и мышами КМ соответственно, и в совокупности называемых в настоящем документе «трансгенными мышами».

[0125] Мышь HuMAb имеет минилокус гена иммуноглобулинов человека, который кодирует неперестроенные последовательности тяжелых (μ - и γ -) и легких к-цепей иммуноглобулина человека, вместе с адресованными мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы μ - и к-цепи (Lonberg, N. et al., *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Следовательно, мыши характеризуются сниженным уровнем экспрессии IgM или к-цепи, и в ответ на иммунизацию введенные трансгены, кодирующие тяжелые и легкие цепи человека, подвергаются процессу переключения класса и соматической мутации с образованием высокоаффинного моноклонального IgGк человека (Lonberg, N. et al. (1994), выше; рассмотрено в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995) и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Получение мышей HuMAb подробно

описано в Taylor, L. et al., *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. et al., *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuaillon et al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также заявку на выдачу патента США № 5545806, заявку на выдачу патента США № 5569825, заявку на выдачу патента США № 5625126, заявку на выдачу патента США № 5633425, заявку на выдачу патента США № 5789650, заявку на выдачу патента США № 5877397, заявку на выдачу патента США № 5661016, заявку на выдачу патента США № 5814 318, заявку на выдачу патента США № 5874299, заявку на выдачу патента США № 5770429, заявку на выдачу патента США № 5545807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

[0126] Мыши HCo7 характеризуются JKD-модификацией в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), CMD-модификацией в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в примере 1 WO 01/14424), наличием трансгена KCo5 легкой каппа-цепи человека (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и наличием трансгена HCo7 тяжелой цепи человека (как описано в заявке на выдачу патента США № 5770429).

[0127] Мыши HCo12 характеризуются JKD-модификацией в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), CMD-модификацией в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в примере 1 WO 01/14424), наличием трансгена KCo5 легкой каппа-цепи человека (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и наличием трансгена HCo12 тяжелой цепи человека (как описано в примере 2 WO 01/14424).

[0128] Штамм трансгенной мыши HCo17 (см. также US 2010/0077497) получали путем совместной инъекции вставки pH2C размером 80 т. п. о. (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки pVX6 размером в т. п. о. и фрагмента хромосомы yIgH24 размером 460 т. п. о. в качестве искусственной дрожжевой хромосомы. Линия была названа (HCo17) 25950. Мышей линии (HCo17) 25950 затем скрещивали с мышами, предусматривающими CMD-мутацию (описано в примере 1 публикации согласно РСТ WO 01109187), JKD-мутацию (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). У полученных в результате мышей экспрессируются трансгены тяжелых и легких каппа-цепей иммуноглобулинов человека в гомозиготной форме по нарушению структуры эндогенных локусов генов тяжелых и легких каппа-цепей.

[0129] Штамм трансгенной мыши HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена минилокуса 30 тяжелой цепи pH2C, YAC yIgH10, содержащей

последовательность варибельной области (Vh) зародышевой линии, и конструкции на основе минилокуса pVx6 (описано в WO09097006). Мышей линии (HCo20) затем скрещивали с мышами, предусматривающими CMD-мутацию (описано в примере 1 публикации согласно РСТ WO 01/09187), JKD-мутацию (Chen et al. (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCO5) 9272 (Fishwild et al.). (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). У полученных в результате мышей экспрессируются 10 трансгенов тяжелых и легких каппа-цепей иммуноглобулинов человека в гомозиготной форме по нарушению структуры эндогенных локусов тяжелых и легких каппа-цепей.

[0130] С целью получения мышей NuMab с полезными эффектами штамма Balb/c, мышей NuMab скрещивали с мышами KCO05 [МК] (Balb), которые были получены путем возвратного скрещивания мышей штамма KCO5 (как описано в Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) до мышей Balb/c дикого типа с получением мышей, описанных в WO09097006. С применением такого скрещивания, гибриды Balb/c были созданы для штаммов HCo12, HCo17 и HCo20.

[0131] У штамма мышей KM эндогенный ген легкой каппа-цепи мыши был подвергнут нарушению в гомозиготной форме, как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993), и эндогенный ген тяжелой цепи мыши был подвергнут нарушению в гомозиготной форме, как описано в примере 1 WO 01/09187. Этот штамм мышей несет трансген легкой каппа-цепи человека, KCo5, как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Этот штамм мышей также несет трансхромосому с геном тяжелой цепи человека, состоящую из фрагмента hCF хромосомы 14 (SC20), как описано в WO 02/43478.

[0132] Спленоциты от таких трансгенных мышей можно применять для получения гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека, в соответствии с хорошо известными методиками, моноклональных или поликлональных антител по настоящему изобретению, или также трансгенным способом можно получать антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, посредством получения другого отличного от человека млекопитающего или растения, которые являются трансгенными по последовательностям тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, представляющих интерес, и получения из них антитела в форме, которая может быть выделена. В сочетании с трансгенным получением у млекопитающих, антитела могут быть получены и выделены из молока коз, коров или других млекопитающих. См., к примеру, заявку на выдачу патента США № 5827690, заявку на выдачу патента США № 5756687, заявку на выдачу патента США № 5750172 и заявку на выдачу патента США № 5741957.

[0133] Кроме того, антитела человека по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению от других видов можно получать с помощью технологий по типу «дисплея», включая без ограничения фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие методики, с применением хорошо известных в данной области методик, и полученные в результате молекулы могут быть подвергнуты дополнительному созреванию, например, созреванию аффинности, и такие методики хорошо известны в данной области (см., к примеру, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan et al., *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Plutchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla et al., *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al., *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992) и заявку на выдачу патента США № 5733743). Если технологии дисплея используются для получения антител, которые не являются человеческими, такие антитела могут быть гуманизированы.

III. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

A. Рак шейки матки

[0134] Несмотря на достижения в области скрининга, диагностики, профилактики и лечения, рак шейки матки остается одной из основных причин связанной с раком смерти среди женщин. Он составляет ~4% от общего числа впервые диагностированных случаев рака и 4% от общего числа случаев смерти. См. Zhu et al., 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Рак шейки матки является 7-м наиболее распространенным раком у женщин во всем мире и 16-м наиболее распространенным раком в Европейском союзе. В зависимости от стадии при начальном проявлении рак шейки матки будет возникать повторно у 25-61% женщин. См. Tempfer et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533. В большинстве случаев рецидив заболевания диагностируется в течение 2 лет после начального лечения и может наблюдаться в различных участках. Химиотерапия является стандартным лечением для таких пациентов. См. Zhu et al., 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Медиана общей выживаемости сейчас превышает один год, однако пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует о высокой потребности в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

[0135] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака шейки матки с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела и лекарственного

средства. Согласно предпочтительному аспекту конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту описанные в настоящем документе конъюгаты антитела и лекарственного средства предназначены для применения в способе лечения рака шейки матки у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не проходил лечение рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел по меньшей мере одно предшествующее лечение рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не подходит для лечения бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом на радикальную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой лучевую терапию и/или эвисцерационную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой лучевую терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой эвисцерационную терапию. Согласно конкретному варианту осуществления субъектом является человек.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидноклеточную карциному или железисто-ворсинчатую аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере

приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют TF, определяют с применением иммуногистохимического исследования (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют TF, определяют с применением проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют TF, определяют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 0, 1, 2, 3 или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A или 4B стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки классифицирован на стадии с применением системы стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). Согласно некоторым вариантам осуществления стадирование основывается на клиническом обследовании. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 0 стадии карцинома ограничена поверхностным слоем (клеточной выстилкой) шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1 стадии карцинома проросла глубже в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1A стадии инвазивная карцинома может быть диагностирована только с помощью микроскопии, и самая глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольший участок распространения составляет менее 7 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1B стадии очаги поражения являются клинически видимыми и ограничены шейкой матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2 стадии карцинома шейки матки проникла за пределы матки, но не в стенку таза или в нижнюю треть влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2A стадии не наблюдается параметральная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2B стадии наблюдается параметральная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 3 стадии опухоль распространяется в стенку таза и/или затрагивает нижнюю треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз или потерю функции почки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 3A стадии опухоль

затрагивает нижнюю треть влагалища, с распространением в стенку таза. Согласно некоторым вариантам осуществления на 3В стадии рак шейки матки распространяется в стенку таза и/или вызывает гидронефроз или потерю функции почки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4 стадии карцинома распространилась за пределы малого таза или затронула слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4А стадии опухоль распространилась на соседние органы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4В стадии опухоль распространилась на отдаленные органы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки и рецидивный рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений субъект ранее был подвергнут лечению рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение (например, у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств не являлись описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к ТГ и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, gefитиниб, паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли

более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел лечение рака шейки матки с использованием облучения, и у него не наблюдался ответ на облучение. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием одной или двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием одной предшествующей схемы системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием двух предшествующих схем системного лечения.

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений субъект ранее был подвергнут лечению рака шейки матки одним или более терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств не являлись описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, гефитиниб, паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, nab-паклитаксела,

винорелбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела, комбинации бевацизумаба и цисплатина, комбинации бевацизумаба и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел лечение рака шейки матки с использованием облучения, и у него повторно проявилось заболевание после лечения с использованием облучения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам

осуществления у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием одной или двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием одной предшествующей схемы системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием двух предшествующих схем системного лечения.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений субъект ранее был подвергнут лечению рака шейки матки одним или более терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта проявилось прогрессирование заболевания после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств не являлись описанным в настоящем документе конъюгатом антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, гефитиниб, паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел и топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, nab-паклитаксела, винорелбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела, комбинации бевацизумаба и цисплатина, комбинации бевацизумаба и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела и

комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более вводимых субъекту терапевтических средств представляли собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее проходил лечение рака шейки матки с использованием облучения, и у него проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием облучения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием одной или двух предшествующих схем системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием одной предшествующей схемы системного лечения. Согласно некоторым

вариантам осуществления у субъекта проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием двух предшествующих схем системного лечения.

В. Пути введения

[0141] Описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства можно вводить с помощью любого подходящего пути и способа. Подходящие пути введения конъюгата антитела и лекарственного средства по настоящему изобретению хорошо известны в данной области, и могут быть выбраны специалистами в данной области. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят парентерально. Парентеральное введение относится к отличным от энтерального и местного введения способам введения, обычно путем инъекции, и они включают эпидермальную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, интракраниальную, интраторакальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела или антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела или антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства представляет собой внутривенную инфузию.

С. Дозировка и частота введения

[0142] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с раком шейки матки, как описано в настоящем документе, с использованием определенной дозы описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, причем субъекту вводят описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства с определенной частотой.

[0143] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений, описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят

субъекту в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг веса тела субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 1,6 мг/кг, приблизительно 1,7 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, приблизительно 1,9 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг или приблизительно 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

[0144] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг веса тела субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,85 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,3 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 1,6 мг/кг, приблизительно 1,7 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, приблизительно 1,9 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг или приблизительно 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, и конъюгат антитела к TF и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, и конъюгат антитела к TF и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и конъюгат антитела к TF и

лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат антитела к TF и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта весом более 100 кг доза вводимого конъюгата антитела к TF и лекарственного средства соответствует количеству, которое бы вводилось, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта весом более 100 кг доза вводимого конъюгата антитела к TF и лекарственного средства составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0145] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений, описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

вводят один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,1 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин, и дозу снижают до 1,3 мг/кг, если возникает одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин, и дозу снижают до 0,9 мг/кг, если возникает одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждую неделю, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз каждую неделю, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз приблизительно каждую неделю, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз каждую неделю, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта весом более 100 кг доза вводимого конъюгата антитела к TF и лекарственного средства соответствует количеству, которое бы вводилось, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта весом более 100 кг доза вводимого конъюгата антитела к TF и лекарственного средства составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0146] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений, описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту в фиксированной дозе от 50 мг до 200 мг, как, например, в дозе 50 мг, или в дозе 60 мг, или в дозе 70 мг, или в дозе 80 мг, или в дозе 90 мг, или в дозе 100 мг, или в дозе 110 мг, или в дозе 120 мг, или в дозе 130 мг, или в дозе 140 мг, или в дозе 150 мг, или в дозе 160 мг, или в дозе 170 мг, или в дозе 180 мг, или в дозе 190 мг, или в дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

[0147] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений, описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту в постоянной дозе от 50 мг до 200 мг, как, например, в дозе 50 мг, или в дозе 60 мг, или в дозе 70 мг, или в дозе 80 мг, или в дозе 90 мг, или в дозе 100 мг, или в дозе 110 мг, или в дозе 120 мг, или в дозе 130 мг, или в дозе 140 мг, или в дозе 150 мг, или в дозе 160 мг, или в дозе 170 мг, или в дозе 180 мг, или в дозе 190 мг, или в дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе способ лечения или применения также предусматривает введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с описанным в настоящем документе конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, таким как тизотумаб-ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят последовательно.

D. Результат лечения

[0149] Согласно одному аспекту способ лечения рака шейки матки с использованием описанных в настоящем документе конъюгатов антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства обеспечивает в результате улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, долю пациентов с объективным ответом, продолжительность ответа, время до развития ответа, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость или любую их комбинацию. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уменьшенный размер опухоли. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой стабилизацию заболевания. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой полный ответ. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой долю пациентов с объективным ответом. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой продолжительность ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой время до развития ответа. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой выживаемость без прогрессирования. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой общую

выживаемость. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой регрессию рака.

[0150] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства может включать следующие критерии (критерии RECIST 1.1):

	Категория	Критерии
На основе целевых очагов поражения	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых очагов поражения. Любые патологические лимфатические узлы должны характеризоваться уменьшением размера по короткой оси до <10 мм.
	Частичный ответ (PR)	≥ 30% уменьшение суммы наибольших диаметров (LD) целевых очагов поражения, принимая в качестве точки отсчета исходную сумму LD.
	Стабилизация заболевания (SD)	Нет ни достаточного сокращения, чтобы претендовать на PR, ни достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, принимая в качестве точки отсчета наименьшую сумму LD в ходе испытания.
	Прогрессирование заболевания (PD)	≥ 20% (и ≥ 5 мм) увеличение суммы LD целевых очагов поражения, принимая в качестве точки отсчета наименьшую сумму целевых LD, регистрируемое в ходе испытания, или появление одного или более новых очагов поражения.
На основе нецелевых очагов поражения	CR	Исчезновение всех нецелевых очагов поражения и нормализация уровня онкомаркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологического размера (< 10 мм по короткой оси).
	SD	Устойчивое наличие одного или более нецелевых очагов поражения или/и сохранение уровня онкомаркеров выше нормальных пределов.

	PD	Появление одного или более новых очагов поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых очагов поражения.
--	----	---

[0151] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений эффективность лечения с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства оценивают путем измерения доли пациентов с объективным ответом. Согласно некоторым вариантам осуществления доля пациентов с объективным ответом представляет собой долю пациентов с уменьшением размера опухоли на заданную величину и в течение минимального периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления доля пациентов с объективным ответом определяется на основе RECIST v1.1. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 85%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 90%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 95%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 98%. Согласно одному

варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 99%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет 100%.

[0152] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства оценивают путем измерения размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 85%. Согласно одному варианту

осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 90%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 95%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 98%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 99%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается на 100%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, измеряют с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, измеряют с помощью компьютерной томографии (CT). Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, измеряют с помощью гинекологического обследования. См. Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[0153] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов или применений ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, такого как, например, тизотумаб-ведотин, стимулирует регрессию опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 10%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной

опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 85%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 90%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 95%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 98%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 99%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из злокачественной опухоли шейки матки, регрессирует на 100%. Согласно одному варианту осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). Согласно одному варианту осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (CT). Согласно некоторым вариантам осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью гинекологического обследования. См. Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов или применений, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства стимулирует регрессию числа опухолей, происходящих из злокачественной опухоли шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления регрессию числа опухолей определяют путем обнаружения числа опухолей у субъекта с

помощью MRI, CT-сканирования или гинекологического обследования. См. Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[0155] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов или применений, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства оценивают путем измерения выживаемости без прогрессирования после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0156] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов или применений, ответ на лечение с использованием описанного в

настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства оценивают путем измерения общей выживаемости после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0157] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов или применений, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства оценивают путем измерения продолжительности ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по

меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

Е. Нежелательные явления

[0158] Согласно одному аспекту способ лечения рака шейки матки с использованием описанных в настоящем документе конъюгатов антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства обуславливает развитие у субъекта одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам

осуществления одно или более развивающихся у субъекта нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию, общее ухудшение физического здоровья или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в

настоящем документе, для субъекта применяют средство для лечения с дополнительным терапевтическим средством для устранения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита и/или кератита), или без него. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для лечения представляет собой охлаждающие подушечки для глаз (например, маска для глаз THERA PEARL или подобные ей). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивную инфузионную реакцию, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистаминный препарат, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой фактор роста в качестве поддерживающей терапии (G-CSF).

[0159] Согласно одному аспекту субъект, подвергающийся лечению с использованием описанных в настоящем документе конъюгатов антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений, риску развития которых подвержен субъект, представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию, общее ухудшение физического здоровья или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное

нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, для субъекта применяют средство для лечения с дополнительным терапевтическим средством для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита и/или кератита), или без него. Согласно некоторым вариантам осуществления средство для лечения представляет собой охлаждающие подушечки для глаз (например, маска для глаз THERA PEARL или подобные ей). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивную инфузионную реакцию, и дополнительное средство представляет собой антигистаминный препарат, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное средство представляет собой фактор роста в качестве поддерживающей терапии (G-CSF).

IV. КОМПОЗИЦИИ

[0160] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также представлены композиции (например, фармацевтическая композиция), содержащие любые из описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF и лекарственного средства.

[0161] Терапевтические составы с возможностью хранения получают путем смешивания активного ингредиента требуемой степени чистоты с необязательными

фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0162] Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и включают буферы, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, изотонирующие добавка, стабилизаторы, металл-комплексы (например, комплексы Zn-белок); хелатирующие средства, такие как EDTA, и/или неионогенные поверхностно-активные вещества.

[0163] Буферы можно применять для контроля pH в диапазоне, который обеспечивает оптимизацию терапевтической эффективности, особенно если стабильность является pH-зависимой. Буферы могут присутствовать в концентрациях в диапазоне от приблизительно 50 mM до приблизительно 250 mM. Подходящие буферные средства для применения с настоящим изобретением включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из гистидина и солей триметиламина, как, например, трис.

[0164] Для предупреждения роста микроорганизмов можно добавлять консерванты, и, как правило, они присутствуют в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,2% до 1,0% (масса/объем). Подходящие консерванты для применения с настоящим изобретением включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония; тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол.

[0165] Средства, регулирующие тоничность, иногда известные как «стабилизаторы», могут присутствовать для регуляции или поддержания тоничности жидкости в композиции. В случае применения с крупными заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, они зачастую называются «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, за счет чего обеспечивается уменьшение возможности меж- и внутримолекулярных взаимодействий. Средства, регулирующие тоничность, могут присутствовать в любом количестве в диапазоне от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по весу или от приблизительно 1 до приблизительно 5% по весу, с учетом относительных количеств других ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления средства,

регулирующие тоничность, включают многоатомные сахароспирты, трехатомные или выше сахароспирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[0166] Дополнительные вспомогательные вещества включают средства, которые могут служить одним или более из следующих: (1) объемобразующие средства, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) средства, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают: многоатомные сахароспирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т. д.; сахара или сахароспирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинозит, галактоза, галактит, глицерин, циклиты (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстанавливающие средства, такие как мочевины, глутатион, липоевая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза); дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как рафиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

[0167] Неионогенные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие средства») могут присутствовать для содействия растворению терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от индуцированной перемешиванием агрегации, что также позволяет препарату подвергаться сдвиговому напряжению в поверхностном слое, не вызывая денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 1,0 мг/мл или от приблизительно 0,07 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% масса/объем, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% масса/объем, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% масса/объем.

[0168] Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т. д.), полочсамеры (184, 188 и т. д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, простые моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и т. д.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, сложный эфир

сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно применять, включают лаурилсульфат натрия, диоктил сульфосукцинат натрия и диоктил сульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

[0169] Составы, содержащие описанный в настоящем документе конъюгат на основе антитела к TF для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе, описаны в WO2015/075201. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF и лекарственного средства, гистидин, сахарозу и D-маннит, причем состав имеет pH приблизительно 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF и лекарственного средства в концентрации приблизительно 10 мг/мл, гистидин в концентрации приблизительно 30 mM, сахарозу в концентрации приблизительно 88 mM, D-маннит в концентрации приблизительно 165 mM, причем состав имеет pH приблизительно 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства находится в составе, содержащем конъюгат антитела к TF и лекарственного средства в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации 30 mM, сахарозу в концентрации 88 mM, D-маннит в концентрации 165 mM, причем состав имеет pH 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб-ведотин в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации 30 mM, сахарозу в концентрации 88 mM, D-маннит в концентрации 165 mM, причем состав имеет pH 6,0.

[0170] Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления состав, содержащий описанный в настоящем документе конъюгат на основе антитела к TF, не предусматривает поверхностно-активное вещество (т. е. является не содержащим поверхностно-активное вещество).

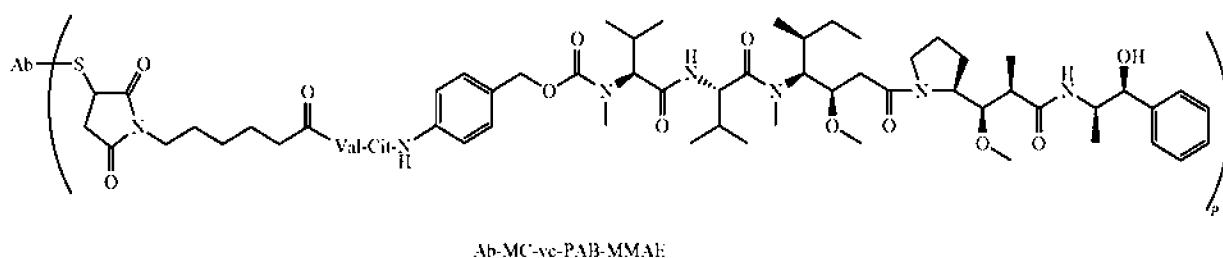
[0171] Для того, чтобы составы можно было применять для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Стерильность состава может обеспечиваться путем фильтрования через стерильные фильтрующие мембраны. Терапевтические композиции в настоящем документе обычно помещены в контейнер со стерильным отверстием для доступа, например, мешок для внутривенного раствора или флакон с пробкой для прокалывания иглой для подкожных инъекций.

[0172] Путь введения соответствует известным и приемлемым способам, таким как однократные или многократные болюсные введения или инфузия в течение длительного

периода времени подходящим образом, например, инъекция или инфузия посредством подкожного, внутривенного, внутрибрюшинного, внутримышечного, внутриартериального, внутриочагового или внутрисуставного путей, местное введение, ингаляция или введение с помощью средств для замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения препарата.

[0173] Состав согласно настоящему документу также может содержать более чем одно активное соединение, в соответствии с необходимостью для конкретного показания, подлежащего лечению, причем предпочтительно такие соединения характеризуются взаимодополняющими типами активности, которые не оказывают друг на друга негативного воздействия. В качестве альтернативы, или в дополнение, композиция может содержать цитотоксическое средство, цитокин или ингибирующее рост средство. Такие молекулы надлежащим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые являются эффективными для назначенной цели.

[0174] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим популяцию описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, для применения в способе лечения рака шейки матки, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитела и лекарственного средства, причем конъюгаты антитела и лекарственного средства содержат линкер, присоединенный к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и Ab обозначает описанное в настоящем документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, такое как тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления p обозначает число от 3 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления усредненное значение p в композиции составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция является смешанной популяцией конъюгатов антитела и лекарственного средства, в которой p варьирует от 1 до 8 для каждого конъюгата антитела и лекарственного средства.

Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой однородную популяцию конъюгатов антитела и лекарственного средства, причем каждый конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется одинаковым значением p .

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение осуществляется одновременно или последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем один час, как, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 6 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере

4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления.

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение осуществляется одновременно или последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем один час, как, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно с одним или более терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с

интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 6 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят до введения одного или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят до введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

V. ИЗДЕЛИЯ И НАБОРЫ

[0177] Согласно другому аспекту представлены изделие или набор, которые содержат описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению антитела в способах настоящего изобретения. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению конъюгата антитела к TF и лекарственного средства в способах лечения рака шейки матки у субъекта, предусматривающих введение субъекту эффективного количества конъюгата антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки 3 стадии или рак шейки матки 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет метастатический рак и рецидивный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, повторно проявилось заболевание после лечения или проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления с предшествующим лечением, одно или более терапевтических средств не являются

конъюгатом антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

[0178] Изделие или набор могут дополнительно предусматривать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как одно- или двухкамерные шприцы) и пробирки. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть изготовлен из ряда материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

[0179] Изделие или набор могут дополнительно предусматривать этикетку или листок-вкладыш, которые представлены на контейнере, или ассоциированы с ним, и на которых могут быть представлены указания по восстановлению и/или применению состава. На этикетке или листке-вкладыше дополнительно может быть указано, что состав пригоден или предназначен для подкожного, внутривенного (например, внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения у субъекта рака шейки матки, такого как описанный в настоящем документе рак шейки матки (например, распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии или метастатический рак шейки матки). Контейнер, содержащий состав, может представлять собой одноразовый флакон или многоразовый флакон, который обеспечивает возможность повторных введений восстановленного состава. Изделие или набор могут дополнительно предусматривать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Изделие или набор могут дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши с инструкциями по применению.

[0180] Изделие или набор согласно настоящему документу необязательно дополнительно предусматривают контейнер, содержащий второй лекарственный препарат, причем конъюгат антитела к TF и лекарственного средства является первым лекарственным препаратом, и причем изделие или набор дополнительно предусматривают инструкции на этикетке или листке-вкладыше по лечению субъекта вторым лекарственным препаратом, в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или листке-вкладыше указывается, что первый и второй лекарственные препараты должны вводиться последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе.

[0181] Изделие или набор согласно настоящему документу необязательно дополнительно предусматривают контейнер, содержащий второй лекарственный препарат, причем второй лекарственный препарат предназначен для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений, причем конъюгат антитела к TF и

лекарственного средства является первым лекарственным препаратом, и причем изделие или набор дополнительно предусматривают инструкции на этикетке или листке-вкладыше по лечению субъекта вторым лекарственным препаратом, в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или листке-вкладыше указывается, что первый и второй лекарственные препараты должны вводиться последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе, например, на этикетке или листке-вкладыше указывается, что конъюгат антитела к TF и лекарственного средства должен вводиться первым, после чего осуществляется введение второго лекарственного препарата.

[0182] Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела к TF и лекарственного средства присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, на которых указано количество активного средства. Если фармацевтическое средство вводят путем инъекции, может предусматриваться, например, ампула со стерильной водой для инъекции или физиологическим раствором, необязательно как часть набора, так что ингредиенты могут быть смешаны перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или более из ряда стандартных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно для специалистов в данной области. В напечатанных инструкциях, в виде либо листов-вкладышей, либо этикеток, указываются количества вводимых компонентов, и также в набор могут быть включены рекомендации по введению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

VI. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0183] Среди вариантов осуществления, представленных в настоящем документе:

1. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, и причем конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, в котором доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг.

3. Способ согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-7, в котором одно или более терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство на основе платины.

9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-7, в котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, в котором у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения:

- a) паклитакселом и цисплатином,
- b) паклитакселом и карбоплатином или
- c) паклитакселом и топотеканом.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, в котором субъект прошел лечение бевацизумабом.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, в котором субъект не подходит для лечения бевацизумабом.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

14. Способ согласно варианту осуществления 13, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерационную хирургию.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, в котором у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, в котором у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-16, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии, такой как метастатический рак шейки матки.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-18, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, в котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-21, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

(i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

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

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
 (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF, или его антигенсвязывающего фрагмента, конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-22, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

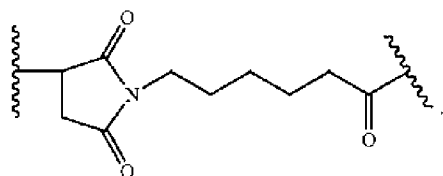
25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

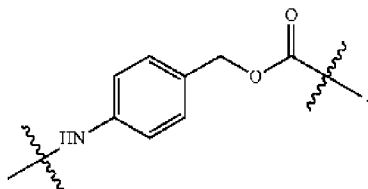
28. Способ согласно варианту осуществления 27, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -MC-vc-PAB-, где:

a) MC представляет собой:



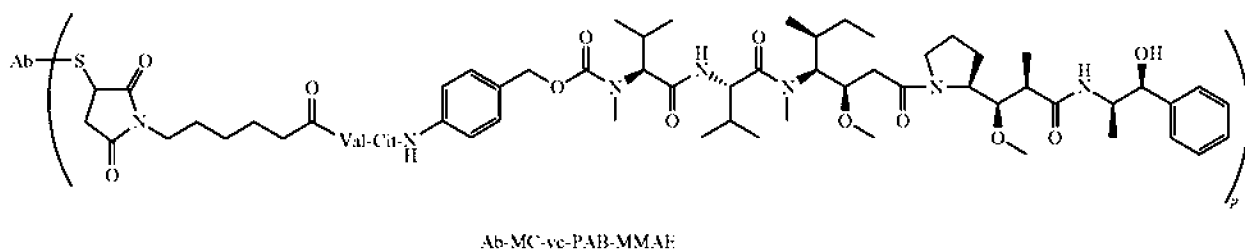
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) PAB представляет собой:



29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-28, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

30. Способ согласно варианту осуществления 29, в котором линкер присоединен к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

31. Способ согласно варианту осуществления 30, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-32, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере

приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-34, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

36. Способ согласно варианту осуществления 35, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-36, в котором происходит уменьшение размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-37, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере

приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-39, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-40, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-41, в котором у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят

дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-41, в котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

44. Способ согласно варианту осуществления 42 или варианту осуществления 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

45. Способ согласно варианту осуществления 42 или варианту осуществления 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

46. Способ согласно варианту осуществления 42 или варианту осуществления 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

47. Способ согласно варианту осуществления 42 или варианту осуществления 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз и/или содержащие стероиды глазные капли.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-47, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, в котором субъектом является человек.

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-49, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

51. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения в способе лечения рака шейки матки у субъекта, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, и причем конъюгат

антитела и лекарственного средства вводят субъекту в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

52. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 51, где доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг.

53. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 51 или варианту осуществления 52, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

54. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-53, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

55. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-54, где субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

56. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-54, где субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

57. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-54, где субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

58. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 55-57, где одно или более терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство на основе платины.

59. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 55-57, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, gefитиниба, паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

60. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-59, в котором у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином или
- с) паклитакселом и топотеканом.

61. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-60, где субъект прошел лечение бевацизумабом.

62. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-60, где субъект не подходит для лечения бевацизумабом.

63. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-62, где субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

64. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 63, где радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерационную хирургию.

65. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-64, где у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

66. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-64, где у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

67. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-66, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

68. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-67, где рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии, такой как метастатический рак шейки матки.

69. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-68, где рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

70. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-69, где монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

71. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-70, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

72. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-71, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, причем вариабельная область тяжелой цепи содержит:

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

причем вариабельная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR антитела к TF, или его антигенсвязывающего фрагмента, конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

73. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-72, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

74. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-73, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

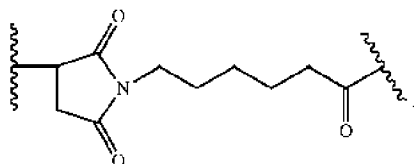
75. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-74, где антитело к ТF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

76. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-75, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к ТF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

77. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 76, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

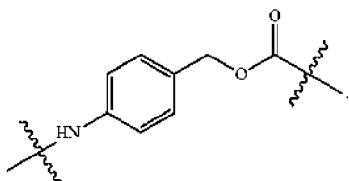
78. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 77, где расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



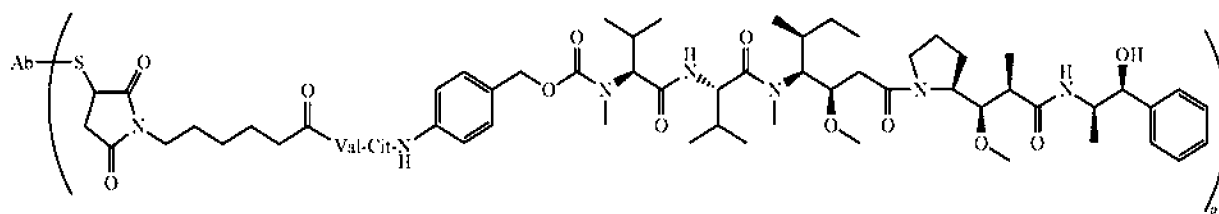
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



79. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 76-78, где линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТF, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТF или его антигенсвязывающего фрагмента.

80. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 79, где линкер присоединен к ММАЕ, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



Ab-MC'-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

81. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 80, где усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4.

82. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-81, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

83. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-82, где путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

84. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-83, где по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

85. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-84, где после введения конъюгата антитела и лекарственного средства у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

86. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 85, где один или более терапевтических эффектов выбраны из

группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

87. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-86, где размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

88. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-87, где доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

89. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-88, где у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

90. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-89, где у субъекта наблюдается общая

выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

91. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-90, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

92. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-91, где у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

93. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-91, где субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

94. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, где одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию,

гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

95. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, где одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

96. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, где одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

97. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92 или варианту осуществления 93, где одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз и/или содержащие стероиды глазные капли.

98. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-97, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

99. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-98, где субъектом является человек.

100. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 51-99, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

101. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для изготовления лекарственного препарата для лечения рака шейки матки у субъекта, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, и причем конъюгат антитела и лекарственного средства вводят субъекту в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

102. Применение согласно варианту осуществления 101, в котором доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг.

103. Применение согласно варианту осуществления 101 или варианту осуществления 102, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

104. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-103, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

105. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-104, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

106. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-104, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

107. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-104, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

108. Применение согласно любому из вариантов осуществления 105-107, в котором одно или более терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство на основе платины.

109. Применение согласно любому из вариантов осуществления 105-107, в котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

110. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-109, в котором у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином или
- с) паклитакселом и топотеканом.

111. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-110, в котором субъект прошел лечение бевацизумабом.

112. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-110, в котором субъект не подходит для лечения бевацизумабом.

113. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-112, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

114. Применение согласно варианту осуществления 113, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерационную хирургию.

115. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-114, в котором у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

116. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-114, в котором у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

117. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-116, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

118. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-117, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии, такой как метастатический рак шейки матки.

119. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-118, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

120. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-119, в котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

121. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-120, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

122. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-121, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

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

причем переменная область легкой цепи содержит:

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

(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5; и
 (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, причем CDR антитела к TF, или его антигенсвязывающего фрагмента, конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

123. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-122, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

124. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-123, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

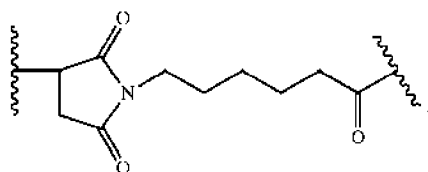
125. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-124, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

126. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-125, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

127. Применение согласно варианту осуществления 126, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

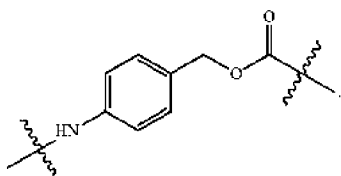
128. Применение согласно варианту осуществления 127, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -MC-vc-PAB-, где:

a) MC представляет собой:



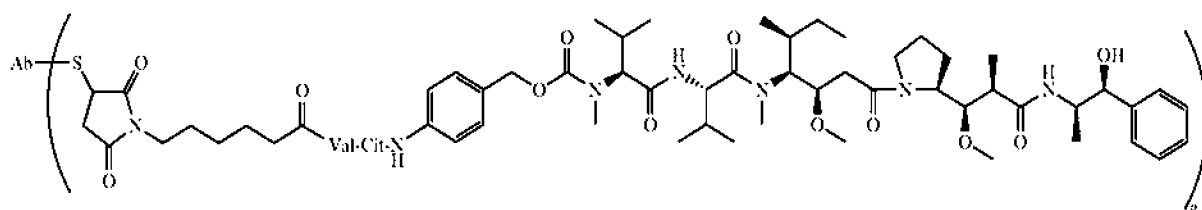
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) PAB представляет собой:



129. Применение согласно любому из вариантов осуществления 126-128, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

130. Применение согласно варианту осуществления 129, в котором линкер присоединен к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

131. Применение согласно варианту осуществления 130, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4.

132. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-131, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

133. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-132, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

134. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-133, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере

приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

135. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-134, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

136. Применение согласно варианту осуществления 135, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

137. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-136, в котором размер опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, уменьшается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

138. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-137, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

139. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-138, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

140. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-139, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

141. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-140, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по

меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

142. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-141, в котором у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

143. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-141, в котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

144. Применение согласно варианту осуществления 142 или варианту осуществления 143, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

145. Применение согласно варианту осуществления 142 или варианту осуществления 143, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

146. Применение согласно варианту осуществления 142 или варианту осуществления 143, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

147. Применение согласно варианту осуществления 142 или варианту осуществления 143, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз и/или содержащие стероиды глазные капли.

148. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-147, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

149. Применение согласно любому из вариантов осуществления 101-148, в котором субъектом является человек.

150. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 101-149, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

151. Изделие, содержащее:

а) лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к ТГ или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным; и

б) листок-вкладыш, содержащий инструкции по применению лекарственного препарата, содержащего конъюгат антитела и лекарственного средства, в способе лечения рака шейки матки у субъекта в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-50, или конъюгат антитела и лекарственного средства для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 51-100, в способе лечения рака шейки матки у субъекта.

152. Изделие согласно варианту осуществления 151, где лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, находится в контейнере, выбранном из группы, состоящей из флакона, шприца и инфузионного мешка.

153. Изделие согласно варианту осуществления 152, где контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки от приблизительно 4 мг до приблизительно 500 мг.

154. Изделие согласно варианту осуществления 152, где контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства с величиной дозировки от приблизительно 20 мг до приблизительно 60 мг.

155. Изделие согласно варианту осуществления 152, где контейнер содержит конъюгат антитела и лекарственного средства в концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

156. Изделие согласно любому из вариантов осуществления 151-154, где лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, представляет собой лиофилизированный порошок.

157. Изделие согласно варианту осуществления 156, где лиофилизированный порошок восстанавливается с помощью подходящего разбавителя с получением в результате конечной концентрации от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 15 мг/мл.

158. Изделие согласно любому из вариантов осуществления 151-157, где лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, предназначен для введения путем внутривенной инфузии или инъекции.

159. Изделие согласно варианту осуществления 158, где лекарственный препарат, содержащий конъюгат антитела и лекарственного средства, предназначен для введения путем внутривенной инфузии.

[0184] Настоящее изобретение будет более понятным в привязке к нижеследующим примерам. Однако они никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Следует понимать, что описанные в настоящем документе примеры и варианты осуществления приведены исключительно в целях иллюстрации, и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области, и они должны быть включены в сущность и сферу применения настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Пример 1. Исследование безопасности I/II фазы тизотумаба-ведотина у субъектов с раком.

[0185] Тизотумаб-ведотин является конъюгатом антитела и лекарственного средства, содержащим антитело, которое связывается с тканевым фактором (TF), расщепляемый протеазой линкер и разрушающее микротрубочки средство MMAE. TF представляет собой белок, аномально экспрессируемый при различных типах опухолей, включая рак шейки матки, и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. См. Förster Y et al. *Clin Chim Acta*. 2006;364(1-2):12-21 и Cocco E et al. *BMC Cancer*. 2011;11:263. Тизотумаб-ведотин избирательно нацеливается на TF для доставки клинически одобренной токсичной нагрузки в опухолевые клетки (фиг. 1). См. Breij EC et al. *Cancer Res*. 2014;74(4):1214-1226 и Chu AJ. *Int J Inflam*. 2011;2011. doi: 10.4061/2011/367284.

Способы

[0186] Проводили исследование I/II фазы с повышением дозы согласно дизайну с повышением дозы по схеме 3+3, предусматривающее первое применение препарата у людей, с целью тестирования безопасности тизотумаба-ведотина у 27 субъектов с местнораспространенным и/или метастатическим раком различных типов, включая рак шейки матки (фиг. 2). Тизотумаб-ведотин вводили путем внутривенной инфузии в дозах, находящихся в диапазоне от 0,3 мг/кг до 2,2 мг/кг в день 1 21-дневного цикла в течение четырех циклов (т.е. каждый цикл лечения составлял 3 недели). Пациенты со стабилизацией заболевания (SD) или лучшим статусом по окончании четырех циклов имели возможность продолжить лечение тизотумаб-ведотином в течение восьми дополнительных циклов (фиг. 2). Оценки опухоли осуществляли с помощью СТ-сканирований каждые шесть недель. Чтобы претендовать на SD, результаты СТ-сканирования, запланированного к шестой неделе, должны соответствовать SD или лучшему статусу. Два СТ-сканирования осуществляли за пределами окна, определяемого совокупностью пациентов без отклонений от протокола.

[0187] Флаконы с лиофилизированным содержимым, содержащие 40 мг тизотумаба-ведотина, хранили в холодильнике при 2°C-8°C. Тизотумаб-ведотин восстанавливали в 4 мл воды с получением восстановленного раствора, содержащего 10 мг/мл тизотумаба-ведотина, 30 мМ гистидина, 88 мМ сахарозы и 165 мМ D-маннита. Раствор восстановленного конъюгата антитела и лекарственного средства характеризовался pH 6,0. Восстановленный тизотумаб-ведотин разводили в инфузионном мешке на 100 мл с 0,9% NaCl в соответствии с рассчитанной для пациента дозой. Внутривенная инфузия была завершена в пределах 24 часов после восстановления флакона с тизотумаб-ведотином. Для внутривенной инфузии применяли 0,2 мкм встроенный фильтр. Из приготовленного инфузионного мешка вводили весь 100 мл объем. «Мертвый объем» не предусматривался.

[0188] Первичная цель исследования заключалась в оценке безопасности и переносимости в смешанной популяции пациентов с определенными солидными опухолями. Степень тяжести нежелательного явления (AE) определяли в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE) версии 4.03. Вторичные цели исследования включали определение фармакокинетического (PK) профиля тизотумаба-ведотина и предварительную оценку противоопухолевой активности в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей [RECIST] версии 1.1. Показатели дозолимитирующей токсичности (DLT) определяли в ходе первого цикла, и были определены как явления степени ≥ 3 , возможно связанные с тизотумаб-ведотином. Максимальная переносимая доза (MTD) была определена как наивысший уровень дозы тизотумаба-ведотина, который не вызывал неприемлемых побочных эффектов. Биоптаты опухоли требовались в начале исследования для определения экспрессии TF, которую оценивали с помощью иммуногистохимического исследования с использованием тизотумаба. Интенсивность окрашивания по TF определяли с применением системы гистосчета.

[0189] Критерии включения для подходящих для участия в исследовании субъектов включали: пациенты с повторно проявившимся, распространенным и/или метастатическим раком, у которых доступная стандартная терапия оказалась безуспешной; и измеряемые проявления заболевания.

[0190] Критерии исключения включали известные в прошлом или текущие нарушения свертывания крови; длительное значимое кровотечение; и наличие периферической невропатии степени ≥ 2 согласно CTCAE.

Результаты

[0191] Индивидуальные данные пациентов и исходные характеристики показаны в таблице 1. В общей сложности 25 пациентов прекратили лечение по желанию пациента

(4%), из-за прогрессирования заболевания (67%), показателей дозолимитирующей токсичности (DLT) (4%), АЕ (15%) или вследствие смерти (4%). Два пациента продолжили терапию по истечении четырех циклов.

Таблица 1. Индивидуальные данные пациентов и исходные характеристики.

Характеристики пациента		Все пациенты (n=27)
Возраст в годах, медиана (диапазон)		62 (43-73)
Пол, число (% от общего числа пациентов)	Мужчины	9 (33%)
	Женщины	18 (67%)
Функциональный статус (PS) по шкале Восточной Объединенной Онкологической группы, число (% от общего числа пациентов)	0	13 (48%)
	1	13 (48%)
	NA	1 (4%)
Тип первичной опухоли, число (% от общего числа пациентов)	Шейка матки	2 (7%)
	Другие типы опухолей	25 (93%)
Медианное число предшествующих видов терапии (диапазон)		3 (1-14)

[0192] Результаты анализа безопасности для всех 27 пациентов представлены в таблице 2. В общей сложности 25 пациентов (93%) перенесли связанные с лечением АЕ, наиболее распространенными из которых являлись утомляемость (48%), носовое кровотечение (48%) и анемия (41%). 19 пациентов перенесли связанные с лечением АЕ степени ≥ 3 , наиболее распространенными из которых являлись утомляемость (n=4), анемия (n=4), боль в животе (n=3) и гипонатриемия (n=3) (таблица 2; фиг. 3). Явления 4 степени отсутствовали. Семь пациентов прекратили лечение из-за АЕ, которые включали пневмонит 1 степени (n=1), явления 3 степени в виде синдрома Гийена-Барре (n=1), сахарный диабет (n=1), утомляемость (n=1) и боль в животе (n=2), и один пациент перенес периферический отек 2 степени и боль в конечности 3 степени. В данном исследовании было зарегистрировано три случая смерти. Один пациент в когорте, получающей 0,6 мг/кг, умер от связанного с опухолью кровотечения. Два пациента в когорте, получающей 0,3 мг/кг, умерли вследствие прогрессирования заболевания, при этом оба случая смерти не считались связанными с исследуемым лекарственным средством. Значимых изменений в параметрах свертывания крови не наблюдали. Среднее протромбиновое время в начале

исследования составляло 11,5 секунд (n=18) и 11,7 секунд к концу исследования (n=17). Среднее активированное частичное тромбопластиновое время в начале исследования составляло 28,2 секунд (n=25) и 27,1 секунд (n=23) к концу исследования. Три DLT (т. е. сахарный диабет 2 типа, мукозит и нейтропеническая лихорадка, во всех случаях 3 степени) наблюдали у трех пациентов в когорте, получающей дозу 2,2 мг/кг.

Таблица 2. Общий профиль безопасности тизотумаба-ведотина по когортам для определения дозы.

Категория АЕ, n (% от общего числа пациентов)*	Все дозы (n=27)	0,3 мг/кг (n=3)	0,6 мг/кг (n=3)	0,9 мг/кг (n=3)	1,2 мг/кг (n=3)	1,5 мг/кг (n=3)	1,8 мг/кг (n=3)	2,0 мг/кг (n=3)	2,2 мг/кг (n=6)
АЕ	27 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
Серьезное АЕ	15 (56)	2 (67)	1 (33)	0	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	4 (67)
АЕ Степени ≥3	19 (70)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	4 (67)
Связанное с лечением АЕ	25 (93)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
АЕ, приводящее к прекращению лечения	7 (26)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	5 (83)
АЕ со смертельным исходом	3 (11)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	0	0

*Проявляющиеся в пределах промежутка времени вплоть до 30 дней после лечения.

АЕ обозначает нежелательное явление.

[0193] Для фармакокинетической (РК) части исследования измеряли среднее геометрическое (%CV) времени достижения C_{max} (T_{max})(час), максимальную концентрацию (C_{max})(нг/мл) и площадь под кривой концентрация-время $(AUC)_{0-t}$ (час*нг/мл) (таблица 3). В системном кровотоке были измерены низкие уровни неконъюгированного ММАЕ (фиг. 4).

Таблица 3. Свод РК-параметров тизотумаба-ведотина в плазме крови по когортам для определения дозы для цикла 1.

Доза (мг/кг)	N	T_{max} (час)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (час*нг/мл)
0,3	3	1,5 (73%)	4782,7 (12%)	59216,8 (3%)
0,6	3	1,2 (13%)	12195,3 (10%)	368432,7 (8%)

Частичный ответ (PR)	1 (4)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	11 (41)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	3 (100)	1 (33)	4 (67)
Прогрессирование заболевания (PD)	14 (52)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	0	2 (67)	2 (33)
Оценка отсутствует ^b	1 (4)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0

^aПроцентные доли могут не достигать 100% вследствие округления. ^bПациент умер до проведения первого сканирования.

Вывод:

[0195] Идентифицированная MTD составляла 2,0 мг/кг и применялась в исследовании II фазы по эффективности и безопасности тизотумаба-ведотина у пациентов с раком шейки матки.

Пример 2. Эффект тизотумаба-ведотина в исследовании IIa фазы у субъектов с повторно проявившимся, рецидивным и/или метастатическим раком шейки матки.

[0196] Оценивали эффективность, безопасность и переносимость 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина у пациентов с повторно проявившимся, рецидивным и/или метастатическим раком шейки матки.

Способы

[0197] В несравнительном многоцентровом исследовании IIa фазы изучали эффективность, безопасность и переносимость 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина у пациентов с повторно проявившимся, рецидивным и/или метастатическим раком шейки матки. В общей сложности в исследование были включены 34 пациента (n=34), и они получали по меньшей мере 1 дозу тизотумаба-ведотина. Каждому подходящему для участия в исследовании пациенту было назначено получение дозы тизотумаба-ведотина для внутривенной (IV) инфузии в концентрации 2,0 мг/кг в день 1 21-дневного цикла (т. е. каждый цикл лечения составлял 3 недели (q3w)).

[0198] Флаконы с лиофилизированным содержимым, содержащие 40 мг тизотумаба-ведотина, хранили в холодильнике при 2°C-8°C. Тизотумаб-ведотин восстанавливали в 4 мл воды с получением восстановленного раствора, содержащего 10 мг/мл тизотумаба-ведотина, 30 mM гистидина, 88 mM сахарозы и 165 mM D-маннита. Раствор восстановленного конъюгата антитела и лекарственного средства характеризовался pH 6,0.

Восстановленный тизотумаб-ведотин разводили в инфузионном мешке на 100 мл с 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для пациента, которому назначили 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина. Внутривенная инфузия была завершена в пределах 24 часов после восстановления флакона с тизотумаб-ведотином. Для внутривенной инфузии применяли 0,2 мкм встроенный фильтр. Из приготовленного инфузионного мешка вводили весь 100 мл объем. «Мертвый объем» не предусматривался.

[0199] Первичная цель исследования заключалась в оценке безопасности и переносимости тизотумаба-ведотина. Степень тяжести нежелательного явления (АЕ) определяли в соответствии с СТСАЕ версии 4.03. Вторичная цель заключалась в предварительной оценке продолжительности противоопухолевой активности в соответствии с RECIST версии 1.1. Оценки опухоли осуществляли с помощью СТ-сканирований каждые шесть недель.

Результаты

[0200] Индивидуальные данные пациентов и исходные характеристики показаны в таблице 5. В общей сложности 7 пациентов продолжали терапию (22%) и 27 пациентов прекратили лечение из-за АЕ (n=5), прогрессирования заболевания (n=16) или по другим причинам (n=6).

Таблица 5. Индивидуальные данные пациентов и исходные характеристики.

Характеристики пациента		Все пациенты (n=34)
Возраст в годах, медиана (диапазон)		43 (21-73)
Балл ECOG, число (% от общего числа пациентов)	0	7 (21%)
	1	26 (76%)
	Данные отсутствуют	1 (3%)
Тип рака, число (% от общего числа пациентов)	Аденокарцинома	15 (44%)
	Аденосквамозный	3 (9%)
	Плоскоклеточный	15 (44%)
	Данные отсутствуют	1 (3%)
Предшествующие линии системного лечения, число	0 ^a	3 (9%)
	1	13 (38%)

(% от общего числа пациентов)	2	11 (32%)
	3	4 (12%)
	4	3 (9%)
Предшествующее лечение, % ^b	Платина	91%
	Таксан	91%
	Бевацизумаб ^c	71%
	Схема GOG 240 ^d	68%
	≥ 1 двухкомпонентная терапия препаратами на основе платины	17%
Предшествующая лучевая терапия ^e		74%

^a у пациентов наблюдалось прогрессирование при терапии, применяемой для лечения местнораспространенного заболевания. ^b Данные по одному пациенту отсутствуют. ^c Включая бевацизумаб, применяемый в составе комбинированной терапии, либо как платина/бевацизумаб/паклитаксел, либо как топотекан/бевацизумаб/паклитаксел. ^d Комбинированная терапия цисплатином, паклитакселем и бевацизумабом. ^e Дистанционная лучевая терапия, применяемая по отношению к шейке матки или окружающим тканям.

[0201] После монотерапии тизотумабом-ведотином оценивали общие ($\geq 15\%$) АЕ (фиг. 7). АЕ 3 степени регистрировали у 16 пациентов (47%). Явления 4 степени или 5 степени отсутствовали. Наблюдали специфическую для соединения токсичность в отношении конъюнктивы, однако меры по снижению рисков существенно снижали токсичность в отношении конъюнктивы у пациентов. До принятия мер по снижению рисков ($n=15$) 73% пациентов перенесли конъюнктивит какой-либо степени. После принятия мер по снижению рисков ($n=19$) 32% пациентов перенесли конъюнктивит какой-либо степени, и 5% степени ≥ 3 . Меры по снижению рисков включали профилактические содержащие стероиды, смазывающие глазные капли и охлаждающие маски для глаз, которые носят в ходе лечения с применением IV инфузии, а также более строгие рекомендации по коррекции дозы.

[0202] У тридцати четырех пациентов оценивали эффективность (таблица 6 и фиг. 8). Семь пациентов продолжали получать лечение.

Таблица 6. Определение эффективности.

Ответ опухоли, PFS^a, и DoR^b n (% от общего числа пациентов)	N=34
Доля пациентов с объективным ответом (ORR), n (% от общего числа пациентов) (Доверительный интервал 95%)	11 (32%) (17%-50%)
Частичный ответ (PR), n (% от общего числа пациентов) ^c	11 (32%)
DCR (CR + PR + SD) ^d , n (% от общего числа пациентов) (Доверительный интервал 95%)	17 (50%) (35%-65%)
Медианная DoR, месяцы ^e	8,3
Медианная PFS, месяцы	6,4

^a PFS обозначает выживаемость без прогрессирования. ^b DoR обозначает продолжительность ответа. ^c Включая 8 подтвержденных PR и 3 неподтвержденных PR (1 из которых все еще продолжается). ^d Клиническая польза спустя 12 недель. DCR обозначает частоту контроля заболевания, CR обозначает полный ответ, SD обозначает стабилизацию заболевания. ^e Медианная DoR 5,4 месяцев для подтвержденных и неподтвержденных ответов.

[0203] Впоследствии исследование было расширено с включением дополнительных пациентов. В общей сложности эффективность оценивали у 55 пациентов (таблица 7, фиг. 9 и фиг. 10). Четыре пациента продолжали получать лечение.

Таблица 7. Определение эффективности.

	N	ORR^a, N (%)^b	ORR 95% CI, %
<u>Все пациенты, у которых можно было оценить эффективность</u>	51	16 (31)	19-46
<u>Гистологическое исследование</u>			
Плоскоклеточный	27	9 (33)	17-54
Аденокарцинома	18	4 (22)	6-48
Аденосквамозный	4	2 (50)	7-93
Другой	2	1 (50)	1-99

<u>Предшествующие линии системной терапии</u>			
1	23	8 (35)	16-57
2	17	6 (35)	14-62
3-4	11	2 (18)	2-52
<u>Предшествующий таксан</u>			
Да	48	15 (31)	19-46
Нет	3	1 (33)	1-91
<u>Предшествующий бевацизумаб</u>			
Да	40	12 (30)	17-47
Нет	11	4 (36)	11-69
<u>Предшествующая схема GOG 240^c</u>			
Да	37	12 (32)	18-50
Нет	14	4 (29)	8-58

^a Обозначает долю пациентов с объективным ответом. ^b Объединяет неподтвержденные + подтвержденные ORR. ^c Схема GOG 240 определяется как бевацизумаб + двухкомпонентная химиотерапия (цисплатин + паклитаксел или топотекан + паклитаксел).

Вывод:

[0204] Для тизотумаба-ведотина была продемонстрирована устойчивая эффективность и контролируемый профиль безопасности в когорте пациентов с раком шейки матки. Профиль безопасности тизотумаба-ведотина при рецидивном раке шейки матки в целом соответствовал другим ADC на основе MMAE. Наблюдали специфические для соединения нежелательные явления в отношении конъюнктивы, однако меры по снижению рисков существенно снижали токсичность.

Пример 3. Исследование II фазы тизотумаба-ведотина у субъектов с ранее подвергавшимся лечению, рецидивным или метастатическим раком шейки матки.

[0205] Оценивают эффективность, безопасность и переносимость 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина у пациентов с ранее подвергавшимся лечению, распространенным раком шейки матки (например, рецидивным и/или метастатическим раком). Предварительные данные, полученные в когорте пациентов с ранее подвергавшимся лечению раком шейки матки, свидетельствуют о положительном профиле «польза/риск» для данной популяции с высокой неудовлетворенной потребностью. См. пример 1 и 2 выше.

Способы

[0206] В несравнительном многоцентровом международном исследовании II фазы оценивают эффективность, безопасность и переносимость 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина у пациентов с рецидивным или метастатическим раком шейки матки. У подходящих для участия в исследовании пациентов проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения с использованием двухкомпонентной химиотерапии в комбинации с бевацизумабом, при условии, что пациенты подходят для получения бевацизумаба. Пациенты прошли не более чем 2 предшествующие системные терапии метастатического или рецидивного заболевания. Подходящих для участия в исследовании пациентов лечат внутривенно вводимым (IV) тизотумабом-ведотином в концентрации 2,0 мг/кг, каждые 3 недели (1Q3W), до тех пор, пока они не будут соответствовать предварительно определенному критерию прекращения лечения (фиг. 11). Изображения получают каждые шесть недель для первых 30 недель и далее каждые 12 недель. Ответы подтверждают не ранее, чем через 4 недели (28 дней) после первой оценки ответа. В исследование включены примерно 100 пациентов в возрасте ≥ 18 лет.

[0207] Критерии включения и критерии исключения для пациентов, включенных в исследование, показаны в таблице 8.

Таблица 8. Перечень критериев включения и исключения.

Критерии включения	- Пациенты с распространенным за пределы таза метастатическим или рецидивным раком шейки матки, включающим гистологические характеристики плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы или аденосквамозной карциномы, у которых: ○ проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения:
-------------------------------	--

	- с использованием двухкомпонентной химиотерапии, включающей паклитаксел и цисплатин или карбоплатин, ИЛИ - паклитакселом и топотеканом, и которые получали бевацизумаб или подходят для лечения бевацизумабом в соответствии с местными стандартами. ○ Прошли не более чем 2 предшествующие схемы системного лечения рецидивного или метастатического рака шейки матки. ○ Не являются кандидатами на радикальную терапию, включая без ограничения лучевую терапию или эквисцерационную хирургию. ● Измеряемые проявления заболевания в соответствии с RECIST v1.1, согласно независимой централизованной оценке на основе диагностической визуализации. ● Возраст ≥ 18 лет. ● Приемлемая функция почек: рассчитанная (по Кокрофту-Голту) скорость клубочковой фильтрации (GFR) > 45 мл/мин. ● Приемлемая функция печени: Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) ≤ 3 раза выше верхней границы нормального диапазона (ULN) (если присутствуют рак печени/метастазы в печень, то допускается $\leq 5 \times \text{ULN}$); билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с диагностированным синдромом Жильбера, прямой билирубин $\leq 2 \times \text{ULN}$. ● Приемлемая гематологическая картина: Гемоглобин $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл), абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$); число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, определенное по меньшей мере через 2 недели после трансфузии компонентов крови и/или факторов роста в качестве поддерживающей терапии. ● Приемлемый картина свертывания крови: Международное нормализованное отношение (INR) $\leq 1,2$ (пациенты не проходят антикоагулянтную терапию), и активированное частичное
--	---

	тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,25$ ULN; пациенты, проходящие антикоагулянтную терапию (например, варфарином), должны получать постоянную дозу (без активного титрования) по меньшей мере 4 недели до скрининга, и для пригодности к участию в исследовании у них должно наблюдаться $INR \leq 2,5$. • Функциональный статус 0 или 1 по шкале Восточной Объединенной Онкологической группы (ECOG), оцененный в пределах 7 дней от цикла 1 дня 1. • Ожидаемая продолжительность жизни по меньшей мере три месяца. • Отрицательный результат серологического теста на беременность (у пациентов в возрасте 18-55 лет; у пациентов в возрасте >55 лет в eCRF должна быть подтвержденная постменопауза). Беременные или кормящие грудью женщины не подходят для участия в исследовании. • Пациенты с репродуктивным потенциалом должны быть согласны на применение соответствующих требованиям средств контрацепции в процессе и через 6 месяцев после последнего введения тизотумаба-ведотина. Соответствующие требованиям средства контрацепции для женщин определяются как высокоэффективные способы контрацепции. В странах, где требуется применение двух высокоэффективных способов контрацепции, это будет критерием включения. • Все пациенты должны предоставить биоптат в ходе скрининга. Требуются архивные или свежие полученные с помощью толстоигольной биопсии образцы (полученные с помощью тонкоигольной биопсии образцы не являются приемлемыми). FFPE-блоки ИЛИ по меньшей мере 10 микропрепаратов со срезами толщиной 5 микрон являются приемлемыми для пригодности к участию в исследовании. • После получения устной и письменной информации об исследовании пациенты должны предоставить подписанную
--	--

	форму информированного согласия перед осуществлением какой-либо связанной с исследованием деятельности.
Критерии исключения	• Гематология: Известные в прошлом или текущие нарушения свертывания крови, обуславливающие повышенный риск кровотечения; диффузное альвеолярное кровотечение вследствие васкулита; известный геморрагический диатез; длительное значимое кровотечение; травма с повышенным риском представляющего угрозу для жизни кровотечения или наличие в анамнезе тяжелой травмы головы или внутричерепного хирургического вмешательства в течение двух месяцев до включения в исследование. • Сердечно-сосудистая система: Клинически значимое заболевание сердечно-сосудистой системы, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда за 6 месяцев до скрининга; известную хроническую сердечную недостаточность (III или IV стадии согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) и/или известную сниженную фракцию выброса сердца $< 45\%$; выраженное удлинение интервала QT/QTc относительно исходного уровня (например, повторное появление интервала QTc > 450 мсек), полную блокаду левой ножки пучка Гиса (определяется как интервал QRS ≥ 120 мсек при форме блокады левой ножки пучка Гиса) или неполную блокаду левой ножки пучка Гиса. • Центральная нервная система: Наличие в анамнезе любых артериовенозных мальформаций головного мозга, аневризмы сосудов головного мозга или инсульта (транзиторная церебральная ишемическая атака > 1 месяц до скрининга допускается). • Офтальмология: Активное заболевание оболочек глаза в начале исследования (по оценке офтальмолога, если исследователь подозревает наличие активного заболевания оболочек глаза). Пациенты с любым предшествующим эпизодом рубцового конъюнктивита или синдрома Стивенса–Джонсона

	(по оценке исследователя) не подходят для участия в исследовании. • Другие формы рака/метастазы: Известное в прошлом или текущее злокачественное новообразование, отличное от диагноза, предусматривающего включение в исследование, за исключением: неинвазивной базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи; неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря; любого поддающегося лечению рака с полным ответом (CR) продолжительностью > 5 лет. ○ Метастазы в головной мозг допускаются <u>при удовлетворении следующим критериям</u>: Радикальная терапия (например, хирургия или стереотаксическая лучевая терапия головного мозга) была завершена > 28 дней до введения первой дозы тизотумаба-ведотина; у пациента нет признаков клинического или рентгенологического прогрессирования опухоли; пациенты завершили периоперационную терапию кортикостероидами или у них снижали дозу стероидов. Продолжительная терапия стероидами приемлема при условии, что доза является стабильной в течение 1 месяца до скрининга. • Запрещенные лекарственные препараты или схемы лечения: Антикоагулянтная терапия или антитромбоцитарная терапия, КРОМЕ СЛУЧАЕВ, когда для пациента больше не проводят активное титрование в рамках его антикоагулянтной терапии (например, варфарином) и он получает постоянные дозы в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга; суммарная доза кортикостероида ≥ 150 мг (преднизон или эквивалентные дозы кортикостероидов) в пределах 2 недель до первого введения тизотумаба-ведотина. • Хирургия/процедуры: Радикальная хирургия в пределах 4 недель или открытая биопсия в пределах 7 дней до первого введения тизотумаба-ведотина. Пациенты, у которых была запланирована радикальная хирургия в ходе периода лечения, должны быть исключены из исследования.
--	---

	• Периферическая невропатия ≥ 2 стадии • Предшествующая терапия: ○ Любое предшествующее лечение лекарственными средствами на основе ММАЕ. ○ Любая противораковая терапия, включающая малые молекулы, иммунотерапию, химиотерапию, моноклональные антитела или любое другое экспериментальное лекарственное средство в пределах 28 дней до первого введения тизотумаба-ведотина. Пациенты, которые не оправились от побочных эффектов лучевой терапии или симптомов аутоиммунной токсичности, связанных с предшествующей иммунотерапией, на момент инициации процедуры скрининга, не подходят для участия в исследовании. • Другое: продолжающееся значимое неконтролируемое медицинское состояние; клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, для которой требуется IV или пероральное (РО) лечение противомикробными препаратами, заканчивающаяся менее чем за 7 дней до первого введения тизотумаба-ведотина; известная положительная серологическая реакция на вирус иммунодефицита человека; известный из анамнеза гепатит В или С. • У пациента наблюдается любое состояние, из-за которого, по мнению исследователя, участие в исследовании не будет максимально соответствовать интересам пациента (например, ухудшает самочувствие), или которое может препятствовать, ограничивать определенные протоколом оценки, или исказить их результаты. • У пациента имеются известные случаи аллергии, гиперчувствительности или непереносимости тизотумаба-ведотина или его вспомогательных веществ.
--	--

[0208] Флаконы с лиофилизированным содержимым, содержащие 40 мг тизотумаба-ведотина, хранят в холодильнике при 2°C-8°C. Тизотумаб-ведотин восстанавливают в 4 мл

воды с получением восстановленного раствора, содержащего 10 мг/мл тизотумаба-ведотина, 30 мМ гистидина, 88 мМ сахарозы и 165 мМ D-маннита. Раствор восстановленного конъюгата антитела и лекарственного средства характеризуется pH 6,0. Восстановленный тизотумаб-ведотин разводят в инфузионном мешке на 100 мл с 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для пациента, которому назначили 2,0 мг/кг тизотумаба-ведотина. Внутривенную инфузию завершают в пределах 24 часов после восстановления флакона с тизотумаб-ведотином. Для внутривенной инфузии применяют 0,2 мкм встроенный фильтр. Из приготовленного инфузионного мешка вводят весь 100 мл объем. «Мертвый объем» не предусматривается. Для пациентов, у которых наблюдается непереносимость в рамках определенной протоколом схемы введения доз, допускаются снижения доз, чтобы пациент смог продолжить лечение тизотумабом-ведотином (таблица 9).

Таблица 9. Схема модификации доз.

Предшествующая доза тизотумаба-ведотина	Сниженная доза тизотумаба-ведотина
• 2,0 мг/кг	• 1,3 мг/кг
• 1,3 мг/кг	• 0,9 мг/кг
• 0,9 мг/кг	• 0,9 мг/кг*

*Если пациент уже подлежит лечению тизотумабом-ведотином в дозе 0,9 мг/кг 1Q3W, дозу тизотумаба-ведотина дополнительно не снижают.

[0209] Цели и конечные точки описаны в таблице 10. Подтвержденную долю пациентов с объективным ответом (ORR) и 2-сторонний 95% точный доверительный интервал рассчитывают через 27 недель после того, как последний пациент получил первую дозу тизотумаба-ведотина. Если учесть, что истинный подтвержденный ORR составляет 25% для тизотумаба-ведотина, для 100 пациентов предусматривается 96% мощность критерия с исключением нулевой гипотезы ORR 11% или менее (одностороннее P-значение 2,5%).

Таблица 10. Цели и конечные точки.

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
Первичные	
• Определить противоопухолевую эффективность у пациентов с раком шейки матки.	• Подтвержденная доля пациентов с объективным ответом (ORR) на основе

	RECIST v1.1, согласно оценке независимого наблюдательного комитета.
Вторичные	
- Оценить продолжительность и время до развития ответа. - Оценить другие клинические исходы. - Оценить безопасность и переносимость.	- Продолжительность ответа (DOR). - Время до развития ответа (TTR). - Подтвержденный ORR согласно RECIST v1.1, оценка исследователя. - Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST v1.1 по оценке IRC. - Общая выживаемость (OS). - Лабораторные показатели по нежелательным явлениям и безопасности. - Фармакокинетика (PK). - Иммуногенность (антитела к лекарственному средству [ADA]) тизотумаба-ведотина.
Поисковые	
- Оценить биомаркеры, связанные с клиническим ответом. - Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры тизотумаба-ведотина. - Оценить связанное с состоянием здоровья качество жизни (HRQL) у пациентов с раком шейки матки, которые подвергались лечению тизотумабом-ведотином.	- Экспрессия TF в биоптатах опухоли перед лечением и после прогрессирования, циркулирующий TF, протеомные анализы и генетические вариации. - Циркулирующий TF и протеомные анализы. - Соответствующие опросники для оценки HRQL.

[0210] Если пробное лечение пациента прекращается до завершения схемы лечения, это не является причиной автоматического прекращения участия пациента в исследовании. Пробное лечение пациента прекращается, если: независимым наблюдательным комитетом

подтверждено рентгенологическое прогрессирование заболевания; соблюдены правила прерывания лечения из соображений безопасности; неприемлемая токсичность требует прекращения лечения; исследователь полагает, что из соображений безопасности (например, при нежелательном явлении) в наилучших интересах пациента будет прекратить лечение; беременность; желание пациента; и/или инициирована новая противораковая терапия. В случае прекращения лечения исследователи проводят визит последующего наблюдения для оценки безопасности. Визит последующего наблюдения для оценки безопасности проводят через 15 дней $\pm$ 5 дней после введения последней дозы тизотумаба-ведотина и до инициации нового противоракового лечения, и он включает большинство оценок, проводимых при скрининге и оценках ответа. После прекращения лечения пациенты продолжают наблюдаться для проведения оценок после курса лечения до момента наступления смерти или прекращения участия в исследовании. Правила прерывания лечения из соображений безопасности для прекращения лечения включают следующее, в случае офтальмологической токсичности: первый рецидив конъюнктивита степени ≥ 3 согласно СТСАС (несмотря на снижение дозы); третий рецидив кератита степени ≤ 2 согласно СТСАС (несмотря на снижения дозы); первый случай кератита степени ≥ 3 согласно СТСАС; с помощью офтальмологической оценки выявлено рубцевание конъюнктивы/роговицы; симблефарон любой степени; флуоресцирующие пятна или язвы конъюнктивы любой степени, состояние которых не стабилизируется или не улучшается после снижения дозы; или любая связанная с офтальмологической токсичностью отсрочка введения дозы, превышающая 12 недель. Правила прерывания лечения из соображений безопасности для прекращения лечения в случае других нежелательных явлений, помимо офтальмологической токсичности, включают следующее: второй случай инфузионной реакции 3 степени (несмотря на медикаментозную подготовку); первый случай инфузионной реакции ≥ 4 степени; первый случай мукозита ≥ 4 степени; первый случай периферической невропатии ≥ 4 степени; любое событие легочного или ЦНС-кровоизлияния ≥ 2 степени; или любое событие кровоизлияния ≥ 3 степени для пациентов, которые проходят антикоагулянтную терапию.

[0211] Три нежелательными явлениями, которые представляют особый интерес, являются нежелательные явления со стороны глаз, нежелательные явления в виде периферической невропатии и нежелательные явления в виде кровотечения. Для АЕ со стороны глаз: в связи с лечением тизотумабом-ведотином часто регистрируют АЕ в виде конъюнктивита 1-2 степени. Наблюдаются тяжелые случаи (СТСАС ≥ 3 степени) конъюнктивита и кератита, однако реализация комплексного плана по смягчению последствий и профилактических мер существенно снижает как частоту, так и тяжесть

нежелательных реакций со стороны глаз. С целью предупреждения АЕ со стороны глаз соблюдаются следующие рекомендации по медикаментозной подготовке из соображений безопасности для глаз: применять смазывающие глазные капли без консервантов с момента начала лечения тизотумабом-ведотином до окончания лечения; избегать применения контактных линз в ходе лечения тизотумабом-ведотином; применять охлаждающие подушечки для глаз, помещаемые перед применением в холодильник, в ходе инфузии, например, маску для глаз THERA PEARL или подобную ей, применяемые непосредственно перед инфузией в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к охлаждающим подушечкам для глаз; вводить местное сосудосуживающее средство для глаз перед инфузией (глазные капли на основе бримонидина тартрата 0,2% или подобные им, 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии; в ином случае следует применять в соответствии с инструкцией по применению продукта). Если пациент не переносит сосудосуживающие средства для глаз из-за нежелательных реакций, дальнейшее лечение ими может быть прервано; и назначается применение содержащих стероиды глазных капель в течение 3 дней начиная с дня инфузии (глазные капли на основе дексаметазона 0,1% или их эквивалент, 1 капля в каждый глаз 3 раза в день в течение 3 дней [первую каплю следует давать перед началом введения тизотумаба-ведотина], в ином случае следует применять в соответствии с инструкцией по применению продукта). Рекомендации по лечению глаз показаны в таблице 11.

Таблица 11. Рекомендации по лечению глаз.

Офтальмологический симптом (определение степени тяжести согласно СТСАЕ)	Рекомендация по лечению (Продолжительность лечения определяет местный офтальмолог)
Конъюнктивит 1 степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы местных содержащих стероиды капель без консервантов.
Конъюнктивит 2 степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол.

Офтальмологический симптом (определение степени тяжести согласно СТСАЕ)	Рекомендация по лечению (Продолжительность лечения определяет местный офтальмолог)
Конъюнктивит 3 степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол.
Кератит 1 степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы местных содержащих стероиды капель без консервантов.
Кератит 2 степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол.
Язвы конъюнктивы: любой степени	Местный офтальмолог назначает частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол.

[0212] Что касается АЕ в виде периферической невропатии (включая периферическую невропатию; периферическую сенсорную невропатию; периферическую моторную невропатию; полиневропатию): периферическая невропатия является хорошо известной нежелательной реакцией на лечение химиотерапевтическими препаратами (включая цисплатин и таксаны), а также ADC на основе MMAE, и ее часто регистрируют в связи с лечением тизотумабом-ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к 1-2 степени тяжести; однако периферическая невропатия является ведущей причиной окончательного прекращения лечения тизотумабом-ведотином. Для предупреждения проявления периферической невропатии, а также ухудшения имеющихся ранее состояний, вводят в действие план по смягчению последствий, включая снижение дозы (см. таблицу 9) и отсрочку введения дозы (т. е. приостановку введения дозы до тех пор, пока событие не улучшится до ≤ 1 степени). Что касается АЕ в виде кровотечения: События кровотечения представляют особый интерес ввиду механизма действия тизотумаба-ведотина. В соответствии с доклиническими результатами, у пациентов, которых лечили тизотумабом-ведотином, до настоящего времени не было выявлено

существенного влияния на активированное частичное тромбопластиновое время (аРТТ) или протромбиновое время (РТ). Носовое кровотечение является наиболее часто регистрируемым АЕ, однако, почти все случаи относятся к 1 степени. За исключением носового кровотечения, не было установлено причинно-следственной связи между большинством зарегистрированных событий кровотечения и лечением тизотумабом-ведотином.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином или его функциональным аналогом или его функциональным производным, и причем конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 1,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

2. Способ по п. 1, в котором доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

6. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения, причем одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитела и лекарственного средства.

8. Способ по любому из пп. 5-7, в котором одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины.

9. Способ по любому из пп. 5-7, в котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором у субъекта проявилось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином или
- с) паклитакселом и топотеканом.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором субъект получил лечение бевацизумабом.

12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором субъект не подходит для лечения бевацизумабом.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

14. Способ по п. 13, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерационную хирургию.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором у субъекта не наблюдался ответ на лечение с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

16. Способ по любому из пп. 1-14, в котором у субъекта повторно проявилось заболевание после лечения с использованием не более чем двух предшествующих схем системного лечения.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии, такой как рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии, такой как метастатический рак шейки матки.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

22. Способ по любому из пп. 1-21, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

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

причем переменная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR антитела к TF, или его антигенсвязывающего фрагмента, конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

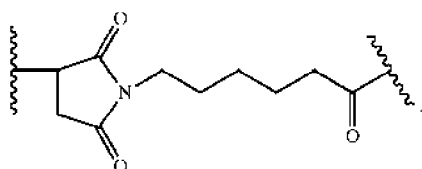
25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

27. Способ по п. 26, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

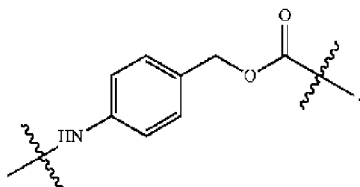
28. Способ по п. 27, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



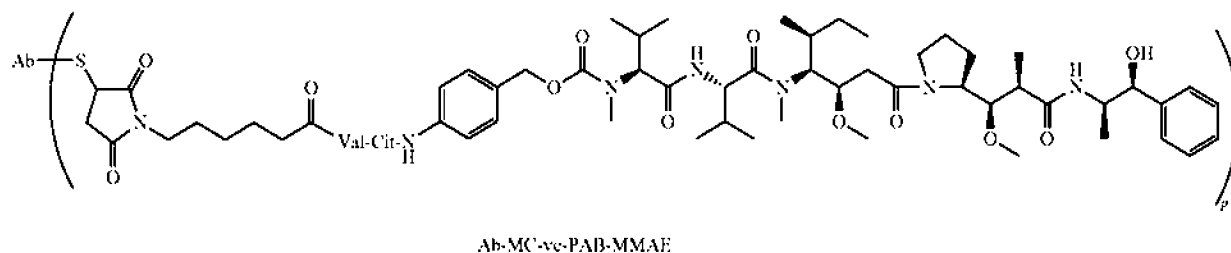
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



29. Способ по любому из пп. 26-28, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

30. Способ по п. 29, в котором линкер присоединен к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к TF и Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

31. Способ по п. 30, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет приблизительно 4.

32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

36. Способ по п. 35, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором происходит уменьшение размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% относительно размера опухоли, происходящей из злокачественной опухоли шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38. Способ по любому из пп. 1-37, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

39. Способ по любому из пп. 1-38, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 4 месяцев, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцати месяцев, по меньшей мере приблизительно двух лет, по меньшей мере приблизительно трех лет, по меньшей мере приблизительно четырех лет или по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

43. Способ по любому из пп. 1-41, в котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему также вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

44. Способ по п. 42 или п. 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

45. Способ по п. 42 или п. 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

46. Способ по п. 42 или п. 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

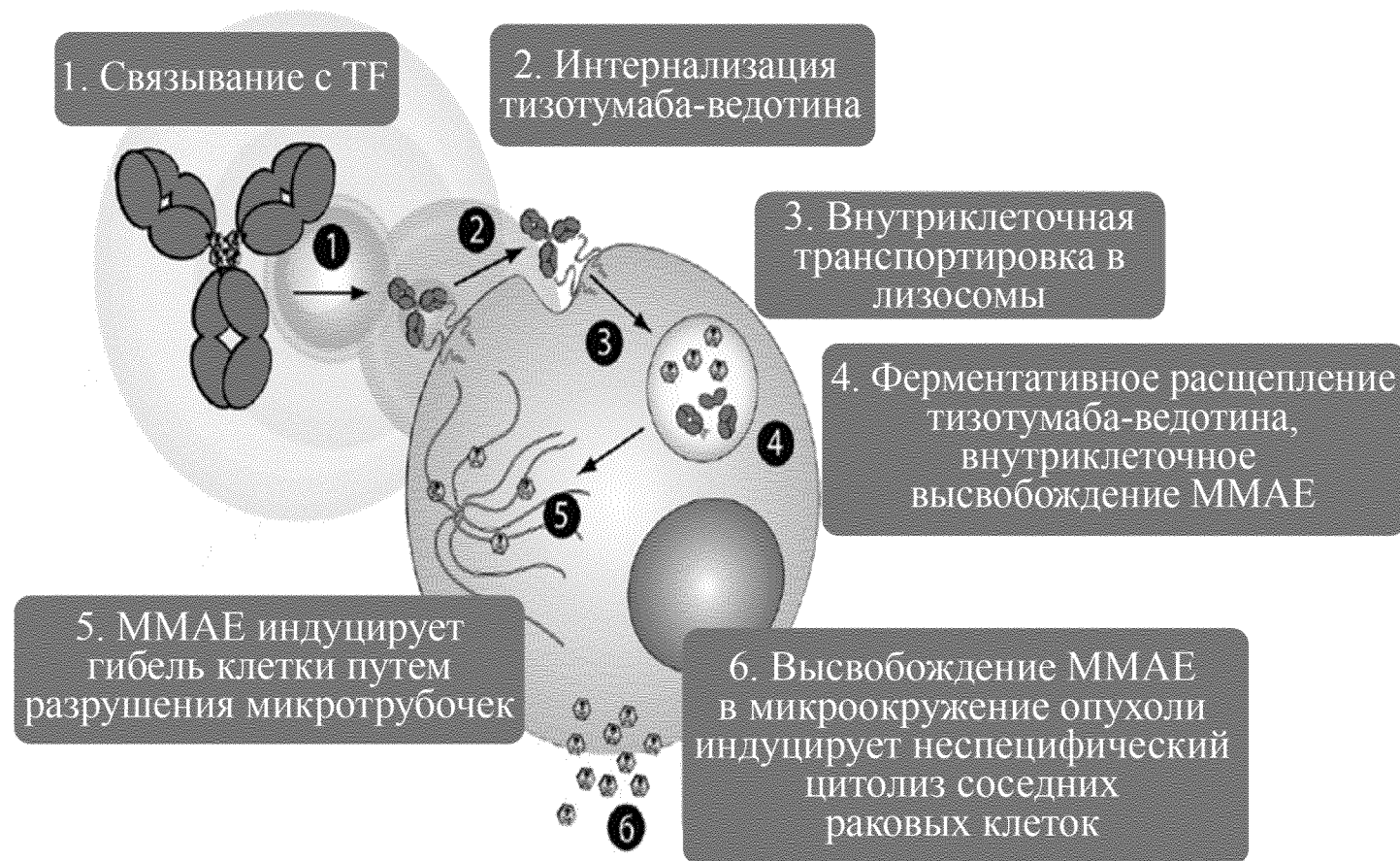
47. Способ по п. 42 или п. 43, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз и/или содержащие стероиды глазные капли.

48. Способ по любому из пп. 1-47, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

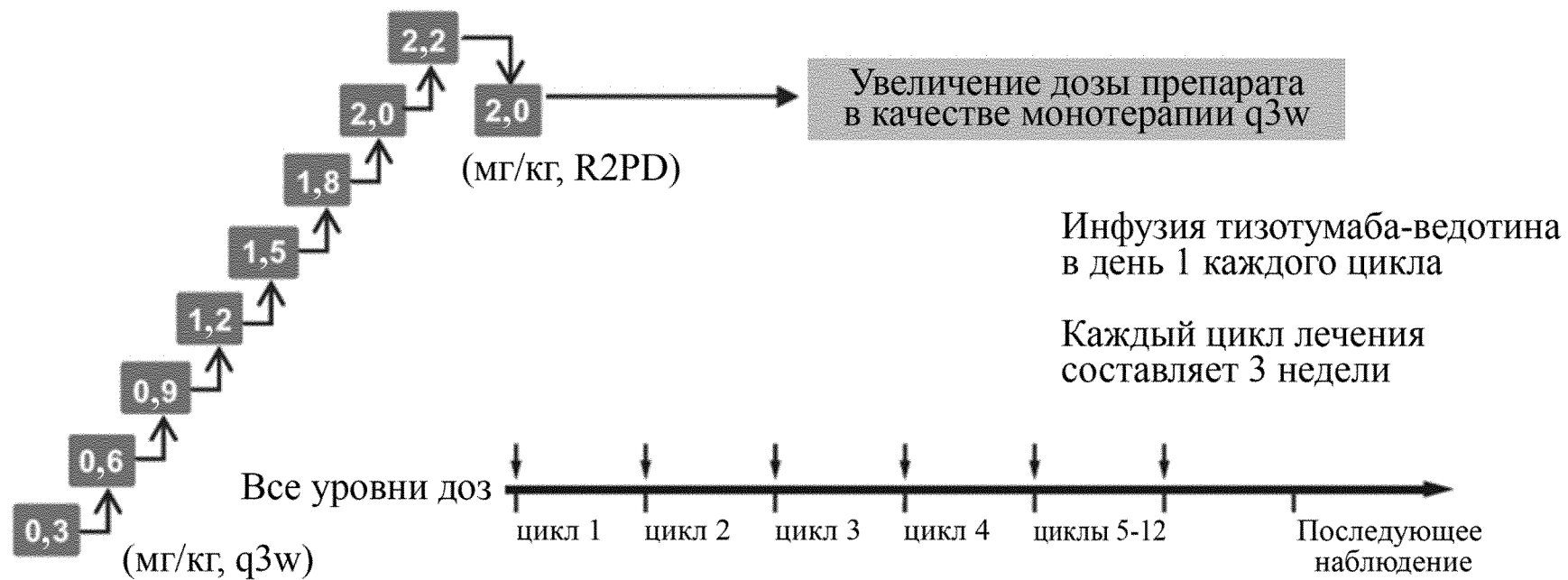
49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором субъектом является человек.

50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

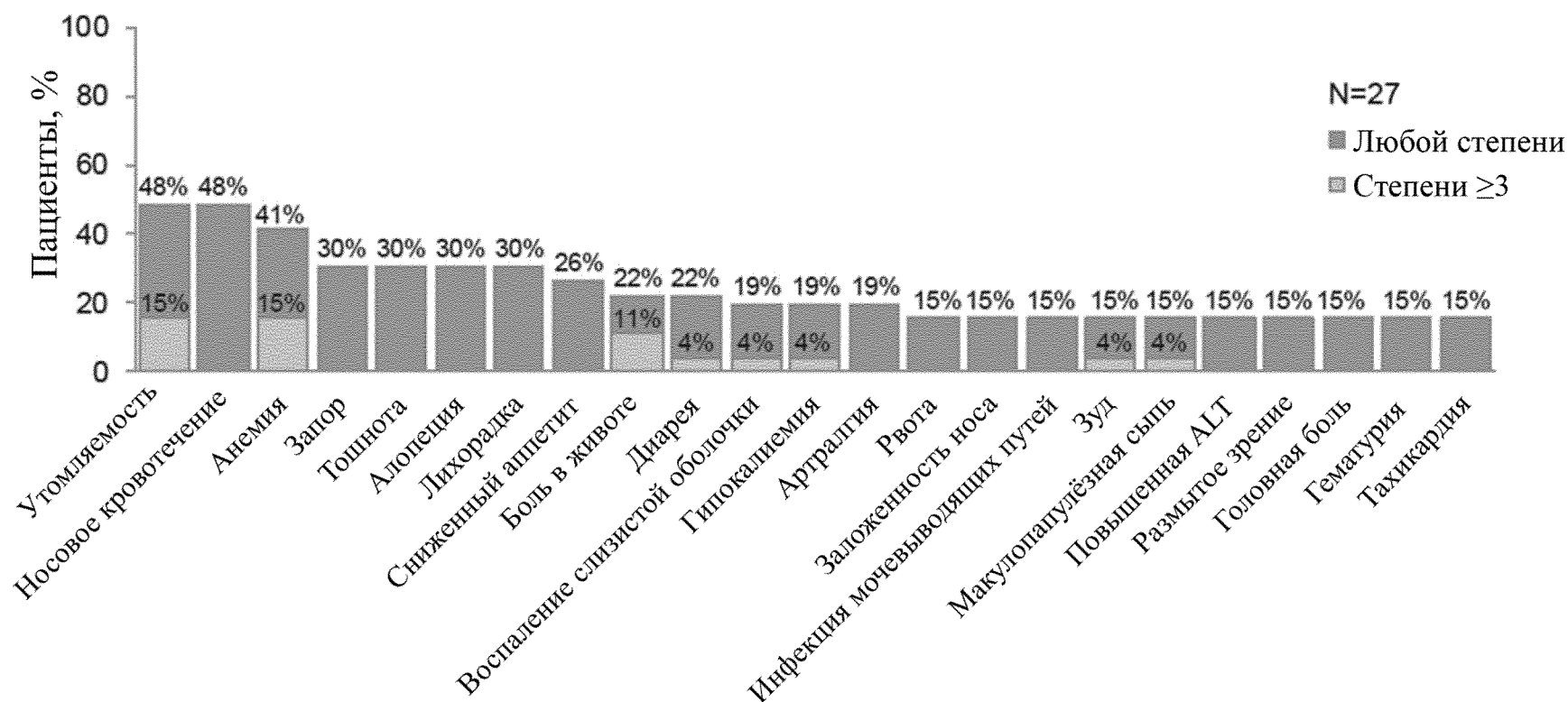
Фиг. 1



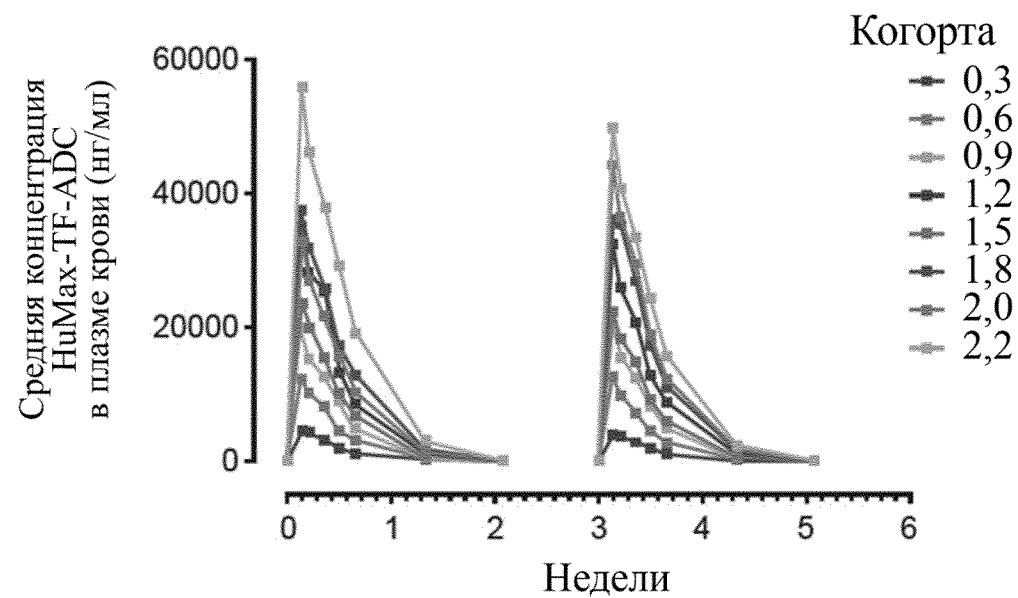
Фиг. 2



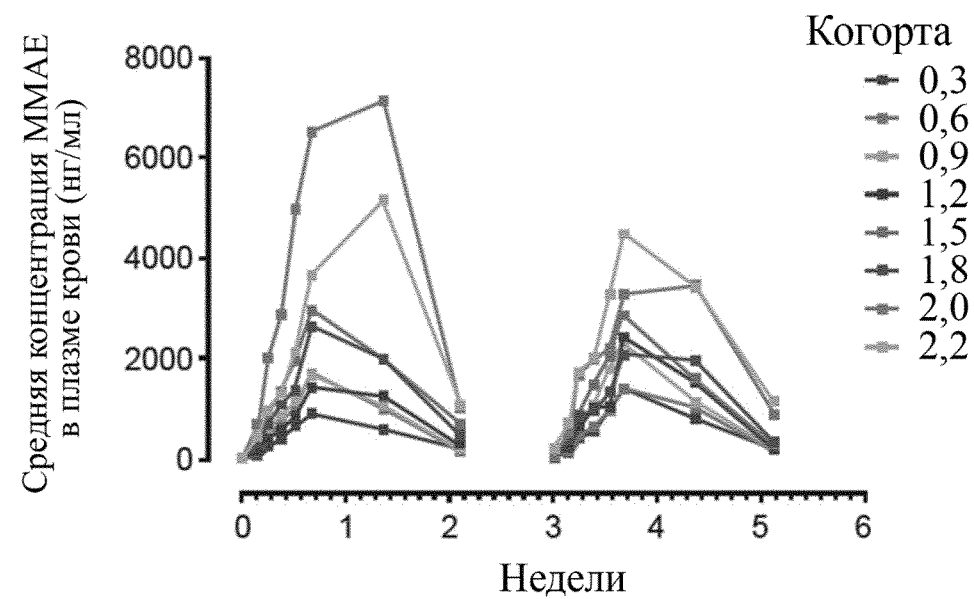
Фиг. 3



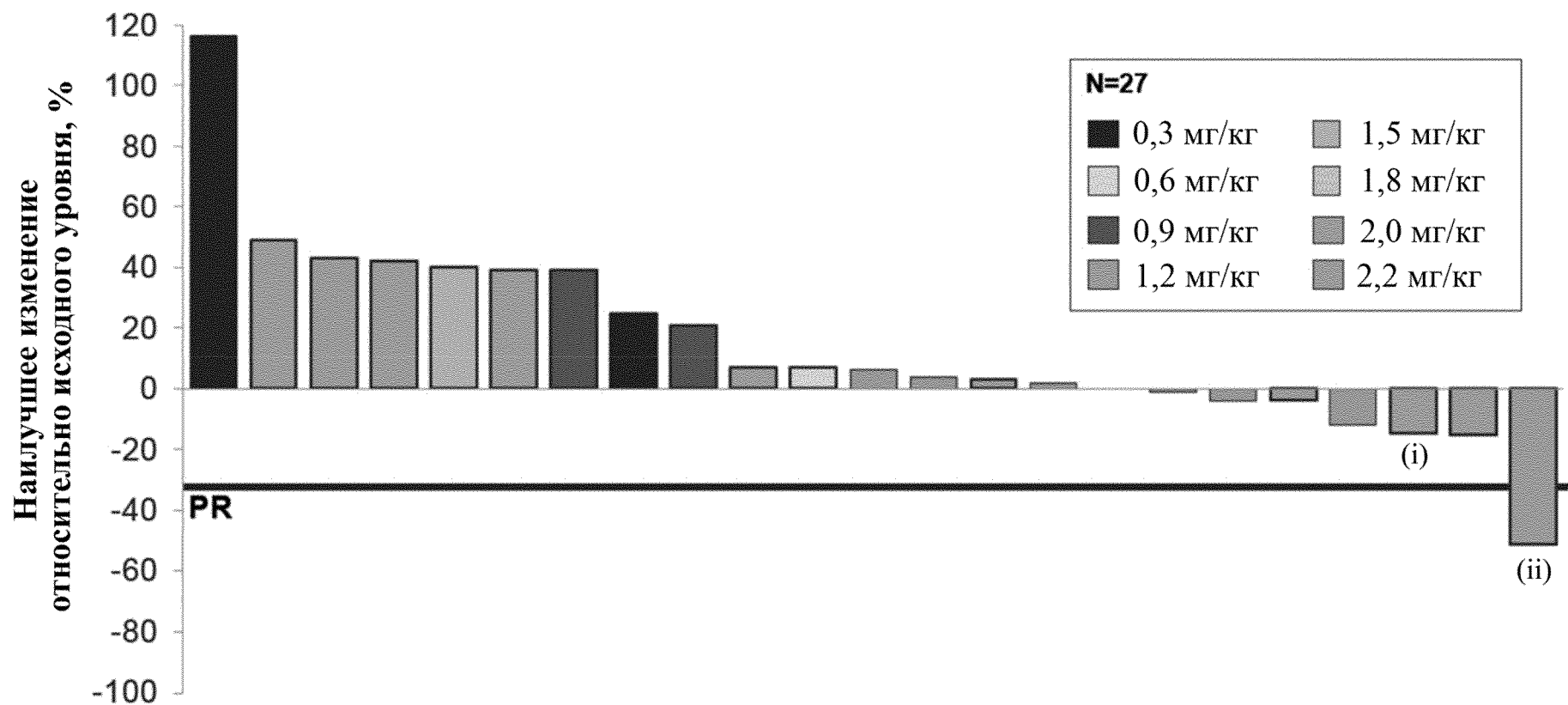
Фиг. 4А



Фиг. 4В

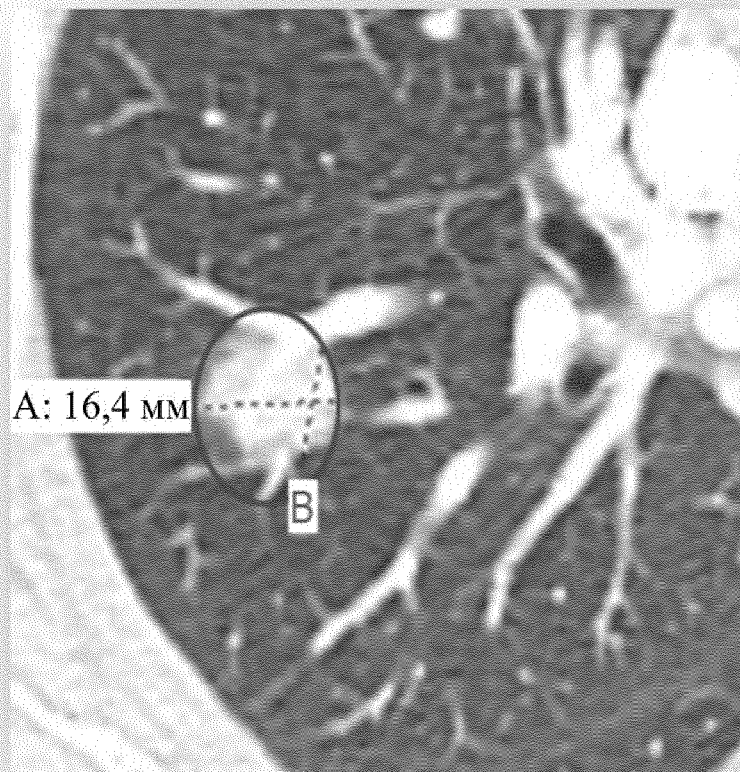


Фиг. 5

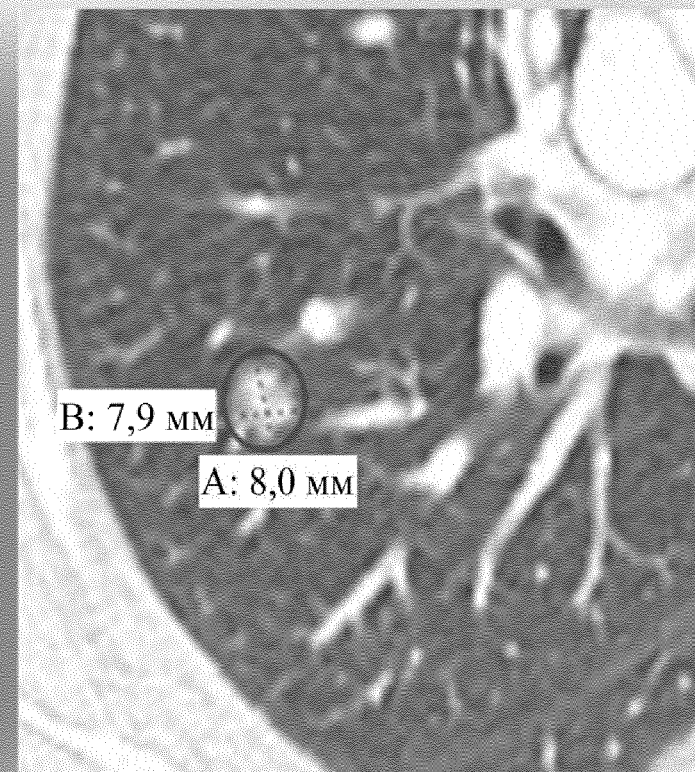


Фиг. 6

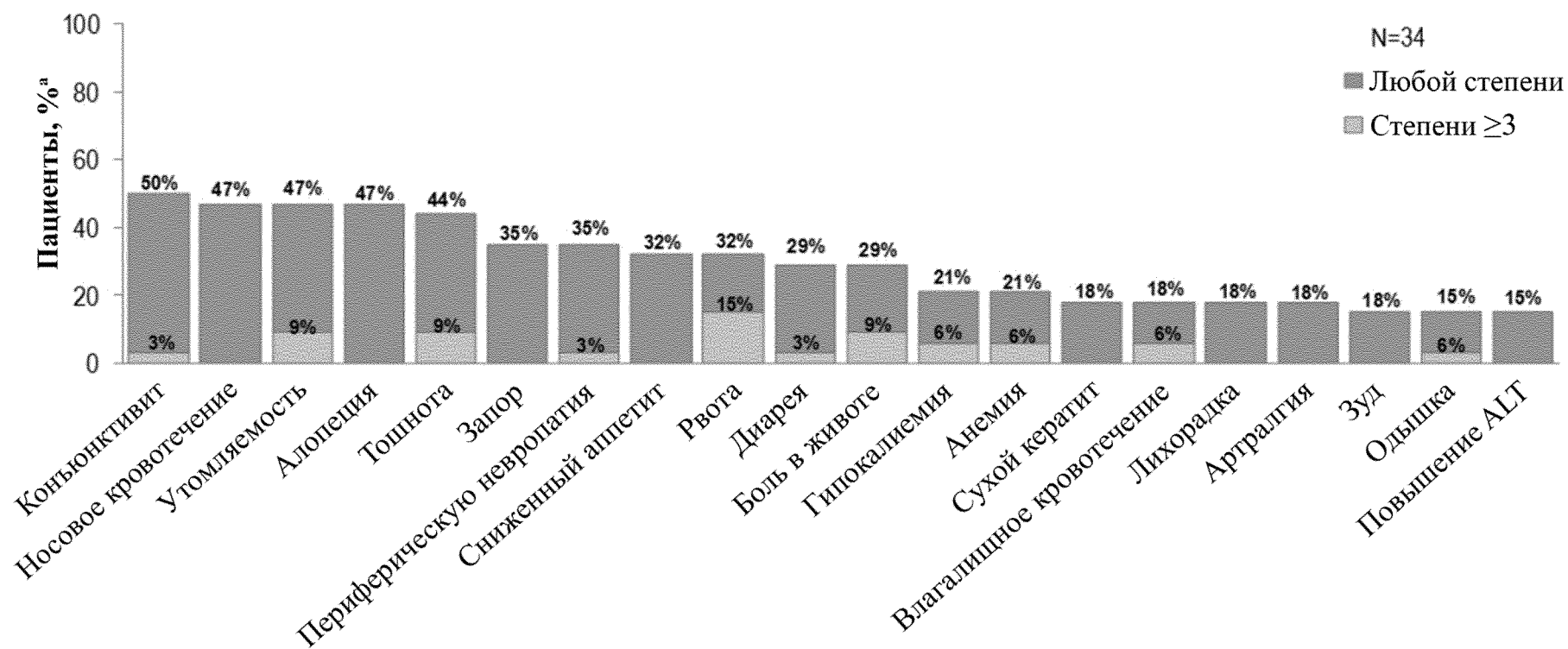
Исходный уровень



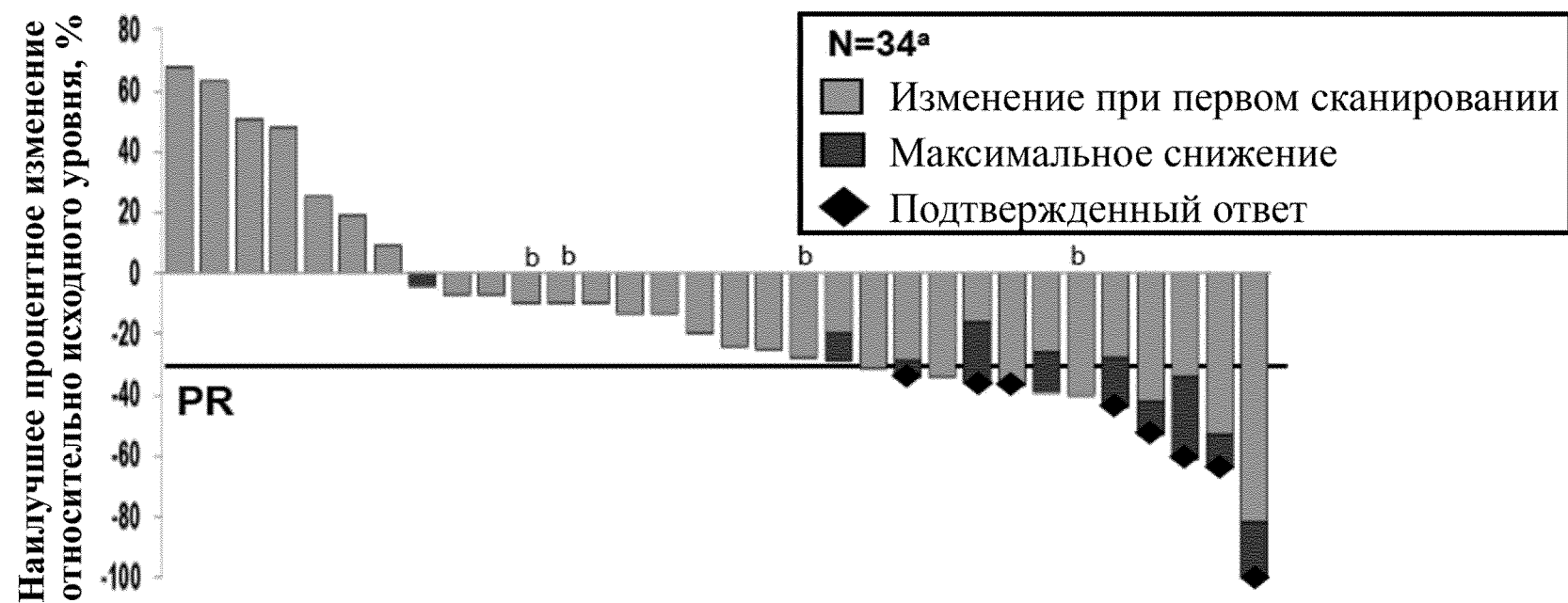
Цикл 12



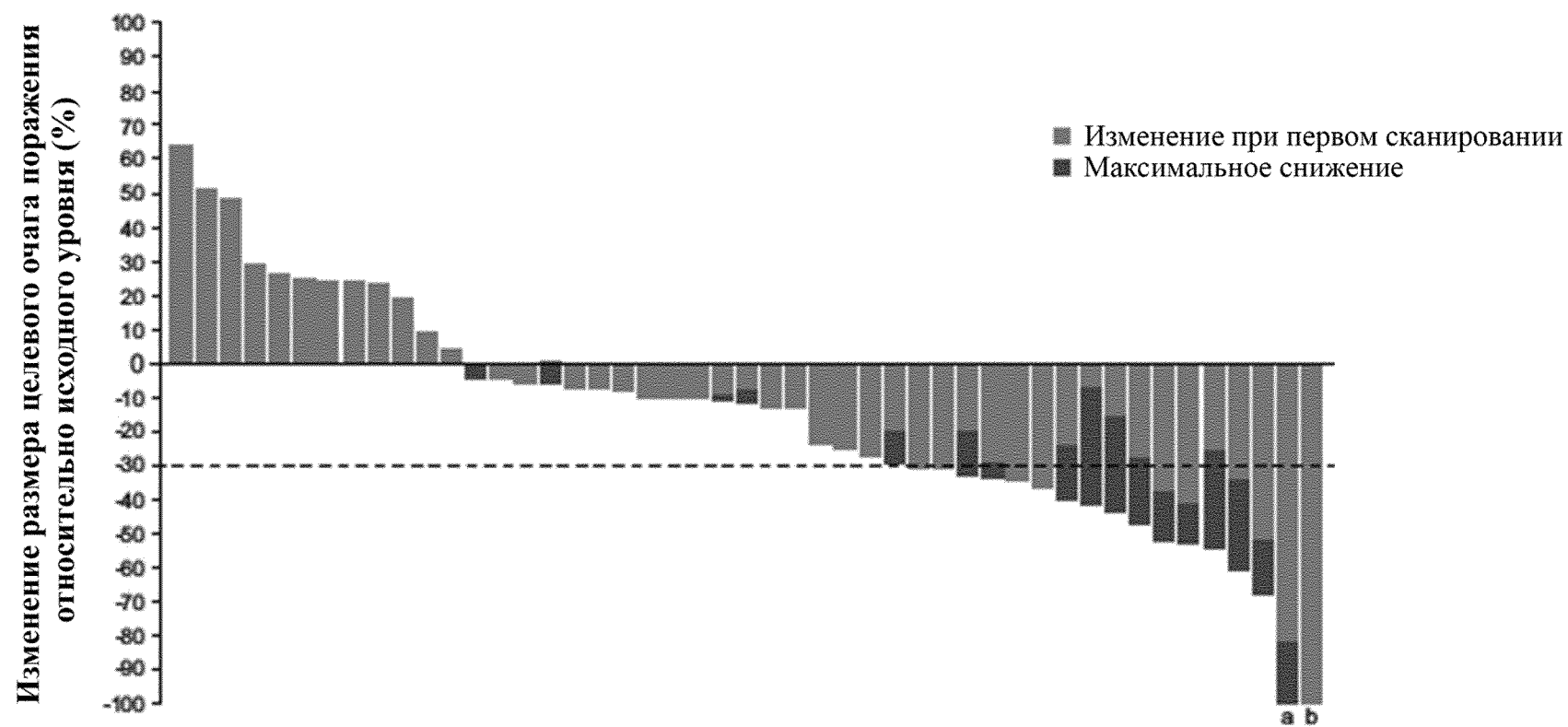
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

