

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092666 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.20(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.05.07

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА К PD-1 И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(31) 62/668,088; 62/753,725

(32) 2018.05.07; 2018.10.31

(33) US

(86) PCT/US2019/031166

(87) WO 2019/217455 2019.11.14

(71) Заявитель:

ГЕНМАБ А/С (ДК); МСД
ИНТЕРНЕСНЛ ГМБХ (СН)

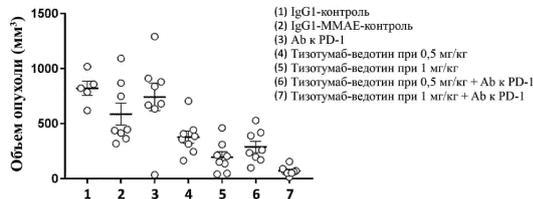
(72) Изобретатель:

Рангвала Решма Абдулла (US),
Брейж Эстер С.У., Верплогенен Сандра
(NL), Абидоие Ойевале О., Никасио
Леонардо Виана, Као Энтони, Гардай
Шира (US)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к антителу к PD-1, содержащему определяющие комплементарность области (CDR) пембролизумаба, в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), содержащим монометилауристатин Е и CDR тизотумаба (например, тизотумаб-ведотин), и их применению в способах лечения рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки. Настоящее изобретение также относится к композициям и наборам, содержащим антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба, и конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, содержащий монометилауристатин Е и CDR тизотумаба (например, тизотумаб-ведотин), для применения в лечении рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки.



A1

202092666

202092666

A1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ
АНТИТЕЛА К PD-1 И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на выдачу патента США 62/668088, поданной 7 мая 2018 года и предварительной заявке на выдачу патента США 62/753725, поданной 31 октября 2018 года, содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Представление перечня последовательностей в текстовом файле ASCII

[0002] Содержание следующего представления в текстовом файле ASCII включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) Перечня последовательностей (имя файла: 761682000440SEQLIST.TXT, дата записи: 30 апреля 2019 года, размер: 17 КБ).

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0003] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки, с помощью комбинации антитела к PD-1, содержащего определяющие комплементарность области (CDR) пембролизумаба, и конъюгата антитела к тканевому фактору (TF) и лекарственного средства, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие CDR тизотумаба, конъюгированные с монометилауристатином E (ММАЕ).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0004] 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, являющегося зимогеном. 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.

[0005] 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.

[0006] 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).

[0007] Формы рака у человека предусматривают множество генетических и эпигенетических изменений, в результате которых образуются неоантигены, потенциально узнаваемые иммунной системой (Sjoblom *et al.*, 2006, *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, предусматривающая Т- и В лимфоциты, обладает мощным противораковым потенциалом, с широким диапазоном способностей и исключительной специфичностью в отношении ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система характеризуется существенной пластичностью и составляющей в виде иммунной памяти. Успешное использование всех этих свойств адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех методов лечения рака. До недавнего времени при разработке иммунотерапии рака

значительные усилия были сфокусированы на подходах, которые обеспечивают усиление противоопухолевых иммунных ответов за счет адаптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации в отношении соответствующих антигенов или обеспечения неспецифических иммуностимулирующих средств, таких как цитокины. Однако за последнее десятилетие напряженные усилия по разработке специфических ингибиторов сигнальных путей с участием контрольных точек иммунного ответа дали начало новым иммунотерапевтическим подходам к лечению рака, включая разработку антитела ипилимумаба (YERVOY®), которое связывается с CTLA-4 и ингибирует его, для лечения пациентов с генерализованной меланомой (Hodi *et al.*, 2010, *N Engl J Med* 363:711-23), и разработку антитела пембролизумаба (ранее известного как ламбролизумаб; назначение совета USAN, 2013 год), которое специфически связывается с рецептором-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и блокирует ингибирующий путь PD-1/лиганд PD-1 (Hamid and Carvajal, *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61 (2013); и McDermott and Atkins, *Cancer Med* 2(5):662-73 (2013)).

[0008] Рак молочной железы является самым распространенным видом рака у женщин. Каждый год рак молочной железы диагностируется более чем у 180000 и 1 миллиона женщин соответственно в США и во всем мире. Рак молочной железы является основной причиной смерти среди женщин в возрасте 50-55 и наиболее распространенным непредотвратимым злокачественным новообразованием у женщин в Западном полушарии. По оценкам, в настоящее время в Соединенных Штатах с данным заболеванием живут 2167000 женщин (Национальный институт рака, Программа эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (NCI SEER), *Cancer Statistics Review* (CSR), www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973 (1998)). Исходя из показателей заболеваемости раком с 1995 по 1997 год, в отчете Национального института рака (NCI) оценивается, что около у 1 из 8 женщин в Соединенных Штатах (примерно у 12,8 процентов) в течение жизни разовьется рак молочной железы (публикация Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) NCI *SEER Cancer Statistic's Review* 1973-1997). Рак молочной железы является второй по распространенности формой рака после рака кожи среди женщин в Соединенных Штатах. Ожидается, что в 2001 году в Соединенных Штатах будет диагностировано около 250100 новых случаев рака молочной железы. Из них, как ожидается, будут иметь место 192200 новых случаев более распространенного (инвазивного) рака молочной железы у женщин (повышение на 5% по сравнению с прошлым годом), как ожидается, будут иметь место 46400 новых случаев рака молочной железы на ранней стадии (in situ) у женщин (на 9% больше, чем в прошлом году) и, как ожидается, будет диагностировано около

1500 новых случаев рака молочной железы у мужчин (Cancer Facts & FIGS. 2001 American Cancer Society). По оценкам, в 2001 году ожидается 40600 смертей (40300 женщин, 400 мужчин) от рака молочной железы. Среди причин смерти от рака у женщин, рак молочной железы занимает второе место после рака легких. Около 86% женщин, у которых был диагностирован рак молочной железы, вероятно, будут живы через пять лет, при этом 24% из них умрут от рака молочной железы через 10 лет, и около половины (47%) умрут от рака молочной железы через 20 лет.

[0009] Каждая женщина подвержена риску развития рака молочной железы. Более 70 процентов случаев рака молочной железы возникает у женщин, у которых помимо возраста не имеется других идентифицируемых факторов риска (Центральное финансовое управление США. Breast Cancer, 1971-1991: Prevention, Treatment and Research. GAO/PEMD-92-12; 1991). Только 5-10% случаев рака молочной железы связаны с наличием в семейном анамнезе случаев рака молочной железы (Henderson I C, Breast Cancer. В: Murphy G P, Lawrence W L, Lenhard R E (eds). *Clinical Oncology*. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 1995:198-219).

[0010] 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 терапия препаратами на основе 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 исследований. 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. Что касается лечения второй линии (2L), не существует

одобренной терапии, и пациентов зачастую лечат с использованием вариантов монотерапии, включающих без ограничения пеметрексед, топотекан, доцетаксел, 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 улучшенной терапии рака шейки матки.

[0011] Направленная терапия в отношении иммунных ответов, регулируемых несколькими избыточными молекулярными путями, может обеспечить улучшение противоопухолевой иммунотерапии. Однако не все комбинации характеризуются приемлемой безопасностью и/или эффективностью. Остается потребность в видах комбинированной терапии с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью для лечения рака, в частности, для лечения рака молочной железы и рака шейки матки.

[0012] 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 настоящего изобретения

[0013] В настоящем документе представлены способы лечения рака у субъекта, предусматривающие введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и 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 E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и
- причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat,

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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,

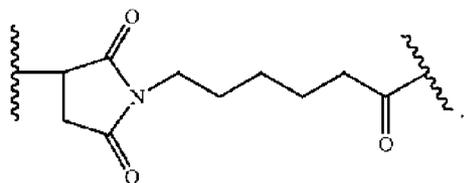
причем CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены согласно схеме нумерации IMGT. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления,

представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак представляет собой рак молочной железы. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак представляет собой рак шейки матки. 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 эвисцерацию. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки. 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. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, рак шейки матки на поздней стадии представляет собой 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, антитело к TF, 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 TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью 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 вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную 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

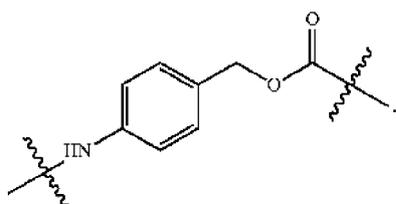
монометилауристатином E. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:

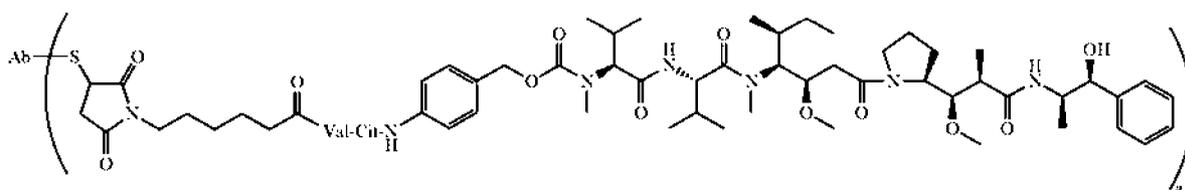


б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, линкер присоединен к MMAE, причем конъюгат антитела и лекарственного средства характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAV-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильную группу антитела к ТГ и Ab обозначает антитело к ТГ или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе,

усредненное значение r в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 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. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере

около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с баллом пропорции опухоли (TPS) $\geq 1\%$. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, опухоль субъекта характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 (TPS $\geq 50\%$). Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 1\%$. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 10\%$. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по

меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, 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 рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, у субъекта наблюдается общая

выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. 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, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, 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, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли. 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. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

[0014] Также в настоящем документе представлены наборы, содержащие:

(a) дозировку антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, причем антитело или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3; содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat;

(b) дозировку конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его

антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT; и

(с) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитела и лекарственного средства в соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой пембролизумаб. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, доза пембролизумаба составляет 200 мг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, доза пембролизумаба составляет 400 мг. 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, доза тизотумаб-ведотина составляет 1,3 мг/кг. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, доза тизотумаб-ведотина составляет 2,0 мг/кг.

Краткое описание чертежей

[0015] Фиг. 1 представляет собой блотограмму, на которой показано фосфорилирование IRE1 и JNK в клеточных лизатах клеток HeLa, обработанных MMAE (правая дорожка), в сравнении с клетками HeLa, не обработанными MMAE (левая дорожка). Обработка MMAE приводила к фосфорилированию как IRE1, так и JNK. pIRE1

обозначает фосфорилированный белок IRE1; IRE1 обозначает общий белок IRE1; и pJNK обозначает фосфорилированный белок JNK.

[0016] Фиг. 2А и 2В представляют собой иммунофлуоресцентные изображения клеток HeLa, обработанных 100 нМ MMAE и полученные в указанные моменты времени в присутствии MMAE. **А)** На верхней панели показано окрашивание по ER с использованием ER-связывающего красителя ER-ID Green и **В)** на нижней панели показан RFP-меченный тубулин, экспрессируемый клетками.

[0017] Фиг. 3А и 3В представляют собой серию графиков, на которых показана **А)** секреция АТФ и **В)** секреция HMGB1 клетками HeLa, обработанными 100 нМ MMAE, в сравнении с клетками HeLa, не обработанными MMAE. Измерения обработанных клеток HeLa показаны как кратность изменения по сравнению с сигналом, производимым необработанными клетками HeLa. ** $p < 0,01$ и **** $p < 0,0001$.

[0018] Фиг. 4А и 4В представляют собой серию графиков, на которых показана противоопухолевая активность комбинации тизотумаб-ведотина и пембролизумаба в модели ксенотрансплантата MDA-MB-231 у гуманизированных мышей. **А)** Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата MDA-MB-231 у мышей NSG после обработки IgG1-контролем (незакрашенный круг), IgG1-MMAE-контролем (незакрашенный ромб), пембролизумабом (закрашенный круг), тизотумаб-ведотином в концентрации 0,5 мг/кг (наполовину закрашенный треугольник) или 1 мг/кг (наполовину закрашенный квадрат) или тизотумаб-ведотином в концентрации 0,5 мг/кг (закрашенный треугольник) или 1 мг/кг (закрашенный квадрат) в комбинации с пембролизумабом. Перевернутый незакрашенный треугольник обозначает день введения дозы пембролизумаба. Перевернутый наполовину закрашенный треугольник обозначает день введения IgG1-контроля, IgG1-MMAE-контроля или дозы тизотумаб-ведотина. Опухолевую массу оценивали путем измерений с помощью штангенциркуля. Планки погрешностей обозначают стандартную ошибку среднего. **В)** Опухолевая масса у отдельных мышей в разных группах обработки в день 35. Каждая точка соответствует одной мышце. Ab к PD-1 обозначает пембролизумаб.

[0019] Фиг. 5А-5С представляют собой серию графиков, на которых показано, что как конъюгат антитела и лекарственного средства тизотумаб-ведотин, так и свободный MMAE в качестве лекарственного средства вызывали устойчивую **А)** секрецию АТФ и **С)** высвобождение HMGB1. Активность была специфической для нацеленного средства (тизотумаб-ведотина) и свободного лекарственного средства (MMAE). Ненацеленный изотипический ADC (IgG1-MMAE) не вызывал секрецию **А)** АТФ или **С)** HMGB1. **В)**

Тизотумаб-ведотин был активен в отношении нескольких клеточных линий, положительных по тканевому фактору.

[0020] Фиг. 6 представляет собой блотограммы, на которых показано, что обработка клеток HPAFII (карцинома поджелудочной железы) или MDA-MB-231 (карцинома молочной железы) в течение 16 часов ADC тизотумаб-ведотином или нагрузкой в виде MMAE запускала несколько связанных с ER-стрессом сигнальных путей, включая фосфорилирование IRE и его нижележащей по сигнальному пути мишени JNK, а также расщепление ATF4. Обработка ненацеливающим ADC H00-MMAE (IgG1-MMAE) не запускала активацию этих связанных с ER-стрессом сигнальных путей.

[0021] Фиг. 7А и 7В представляют собой серию графиков, на которых положительные по тканевому фактору клетки MDA-MB-231, убитые различными средствами, добавляли к мононуклеарным клеткам периферической крови (PBMC) человека и оценивали активацию иммунной реакции по повышенному уровню экспрессии маркеров активации на поверхности врожденных CD14⁺ моноцитов/макрофагов и индукцию выработки хемокинов и цитокинов. Обработка ADC тизотумаб-ведотином или свободным MMAE в качестве лекарственного средства вызывала активацию моноцитов/макрофагов, которую отслеживали по **А)** экспрессии CD86, с помощью проточной цитометрии, и **В)** индуцированному высвобождению связанных с врожденным иммунитетом хемокинов, включая MIP1 β , в сравнении с ненацеленным ADC IgG1-MMAE или нацеленным антителом (тизотумабом) отдельно.

[0022] Фиг. 8А-8С представляют собой серию графиков, на которых положительные по тканевому фактору клетки MDA-MB-231, убитые различными средствами, добавляли к CFSE-меченым мононуклеарным клеткам периферической крови (PBMC) человека в присутствии или в отсутствие нацеленного на PD1 антитела пембролизумаба на 48 часов, и активацию Т-клеток оценивали по **А)** сниженной CFSE-флуоресценции, свидетельствующей о пролиферации Т-клеток, и **В)** и **С)** продукции цитокинов. Обработка тизотумаб-ведотином или свободным MMAE в качестве лекарственного средства вызывала пролиферацию Т-клеток, которая усиливалась при обработке 2 мг/мл пембролизумаба. После воздействия тизотумаб-ведотина и убитых с помощью MMAE клеток также повышалась продукция **В)** IL12p70 и **С)** IFN γ , и с помощью одновременной обработки пембролизумабом повышалась продукция цитокинов.

Подробное описание настоящего изобретения

I. Определения

[0023] 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.

[0024] 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).

[0025] 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.

[0026] 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.

[0027] 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.

[0028] 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. Согласно некоторым вариантам осуществления тканевой фактор содержит аминокислотную последовательность, которую можно найти в Genbank под номером доступа NP_001984.

[0029] 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., 2-е издание, Raven Press, N.Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из вариательной 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} . Тяжелые цепи обычно соединены друг с другом дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». Каждая легкая цепь, как правило, состоит из вариательной 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 . C_L может принадлежать к изотипу κ (каппа) или λ (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» в настоящем документе применяют взаимозаменяемо. Если не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в константной области указана в соответствии с EU-индексом, как описано в Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5-е издание. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991). 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.

[0030] Термин «варибельная область» или «варибельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепей антитела, который вовлечен в связывание антитела с антигеном. Варибельные области тяжелой цепи и легкой цепи (V_H и V_L соответственно) нативного антитела 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). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные с терминами «гипервариабельные области» или «HVR», как известно в данной области, относятся к прерывающимся последовательностям аминокислот в пределах вариабельных областей антитела, которые обеспечивают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. В целом, существует три CDR в каждой вариабельной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой вариабельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). «Каркасные области» и «FR», как известно в данной области, относятся к отличным от CDR частям вариабельных областей тяжелых и легких цепей. В целом, существует четыре FR в каждой вариабельной области полноразмерной тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой вариабельной области полноразмерной легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). В пределах каждой V_H и V_L три CDR и четыре FR, как правило, расположены, от амино-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)).

[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 около 30 мин, по меньшей мере около 45 мин, по меньшей мере около один час (ч), по меньшей мере около два часа, по меньшей мере около четыре часа, по меньшей мере около восемь часов, по меньшей мере около 12 часов (ч), около 24 часа или больше, около 48 часов или больше, около три, четыре, пять, шесть, семь 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). Вариабельные 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. Антитело также может представлять собой биспецифическое антитело, диатело, полиспецифическое антитело или подобную молекулу.

[0032] Термин «моноклональное антитело» в контексте настоящего документа относится к препарату молекул антител, полученных рекомбинантным путем в виде одной первичной аминокислотной последовательности. Состав моноклонального антитела демонстрирует единственную специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Следовательно, термин «моноклональное антитело человека» относится к антителам, характеризующимся одной специфичностью связывания, которые содержат переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Моноклональные антитела человека можно получать с помощью гибридомы, которая предусматривает В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного животного, отличного от человека, такого как трансгенная мышь, с геномом, предусматривающим трансген, кодирующий тяжелую цепь, и трансген, кодирующий легкую цепь человека, слитую с бессмертной клеткой.

[0033] «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 выделенное антитело включает конъюгат на основе антитела, присоединенного к другому средству (например, низкомолекулярному лекарственному средству). Согласно некоторым вариантам осуществления выделенное антитело к TF включает конъюгат антитела к TF с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

[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] Термин «гуманизированное антитело» в контексте настоящего документа относится к полученному с помощью методов генной инженерии отличному от человеческого антителу, которое содержит константные домены антитела человека и отличные от человеческих переменные домены, модифицированные так, чтобы они предусматривали высокий уровень гомологии последовательностей с последовательностями переменных доменов человека. Это может быть достигнуто с помощью прививания шести определяющих комплементарность областей (CDR) отличного от человеческого антитела, которые в совокупности образуют антигенсвязывающий сайт, на гомологичную акцепторную каркасную область (FR) человека (см. WO92/22653 и EP0629240). С целью полного восстановления аффинности и специфичности связывания исходного антитела, может потребоваться замена остатков каркасной области исходного антитела (т. е. отличного от человеческого антитела) на соответствующие остатки в каркасных областях человека (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать последовательности CDR отличного от человека вида, в основном человеческие каркасные области, необязательно предусматривающие одну или более аминокислотных обратных мутаций в аминокислотной последовательности отличного от человека вида, и полностью человеческие константные области. Необязательно дополнительные аминокислотные модификации, которые не обязательно являются обратными мутациями, можно применять для получения гуманизированного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

[0036] Термин «химерное антитело» в контексте настоящего документа относится к антителу, в котором переменная область происходит от вида, отличного от человека (например, происходит от грызунов), а константная область происходит от другого вида, например, от человека. Химерные антитела можно получать с помощью конструирования

антител. «Конструирование антител» является общим термином, применяемым для разных типов модификаций антител, и является процессом, который хорошо известен специалистам в данной области. В частности, химерное антитело можно получать с применением стандартных методик на основе манипуляций с ДНК, как описано в Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может представлять собой полученное с помощью методов генной инженерии или сконструированное с использованием ферментов рекомбинантное антитело. Получение химерного антитела находится в пределах компетенции специалиста в данной области, и, таким образом, получение химерного антитела в соответствии с настоящим изобретением может быть выполнено с помощью способов, отличных от таковых, описанных в настоящем документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтических применений разрабатывают таким образом, чтобы снизить иммуногенность антитела. Как правило, они могут содержать переменные области отличного от человека вида (например, представителя мышинных), которые являются специфическими в отношении представляющего интерес антигена, и константные домены тяжелой и легкой цепей антитела человека. Термины «переменная область» или «переменные домены», применяемые в контексте химерных антител, относятся к области, которая содержит CDR и каркасные области как тяжелых, так и легких цепей иммуноглобулина.

[0037] «Антитело к антигену» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, антитело к TF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF. Согласно другому примеру, антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое связывается с антигеном PD-1.

[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; димера; 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] Процентная (%) идентичность последовательностей по отношению к эталонной последовательности полипептида определяют как процентную долю аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной последовательности полипептида после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, с достижением максимальной процентной идентичности последовательностей, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процентной идентичности аминокислотных последовательностей можно осуществлять различными способами, известными в данной области, к примеру, с применением имеющегося в открытом доступе компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области смогут определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для обеспечения максимального выравнивания по всей длине последовательностей, подлежащих сравнению. Например, идентичность последовательностей в % данной аминокислотной последовательности А относительно, с или в сравнении с данной аминокислотной последовательностью В (что, в качестве альтернативы, может быть сформулировано как данная аминокислотная последовательность А, которая характеризуется или предусматривает определенную идентичность последовательности в % относительно, с или в сравнении с данной аминокислотной последовательностью В) рассчитывают следующим образом:

умножение на 100 частного X/Y ,

где X представляет собой число аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения по последовательности при таком выравнивании программой А и В, и где Y представляет собой суммарное число аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что в тех случаях, когда длина аминокислотной последовательности А не равняется длине аминокислотной последовательности В, % идентичность последовательностей А с В не будет равняться % идентичности последовательности В с А.

[0040] В контексте настоящего документа термины «связывание», «связывает» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с заданным антигеном, как правило, представляет собой связывание с аффинностью, соответствующей K_D около 10^{-6} М или меньше, например, 10^{-7} М или меньше, как, например, около 10^{-8} М или меньше, как, например, около 10^{-9} М или меньше, около 10^{-10} М или меньше или около 10^{-11} М или даже меньше, при определении, к примеру, с помощью технологии

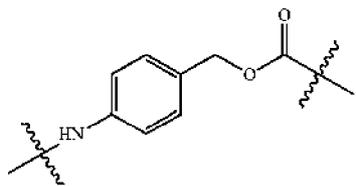
интерферометрии биослоев BioLayer (BLI) на приборе Octet HTX с применением антитела в качестве лиганда и антигена в качестве анализируемого вещества, и причем антитело связывается с заданным антигеном с аффинностью, соответствующей K_D , которая по меньшей мере в десять раз ниже, как, например, по меньшей 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 его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеин), отличным от заданного антигена или близкородственного антигена. Количество, при котором K_D связывания является более низкой, зависит от K_D антитела, так что если K_D антитела очень низкая, то количество, при котором K_D связывания с антигеном ниже, чем K_D связывания с неспецифическим антигеном, может быть по меньшей мере 10000-кратным (то есть антитело является высокоспецифическим).

[0041] Термин « K_D » (M) в контексте настоящего документа относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. В контексте настоящего документа аффинность и K_D являются обратнoзависимыми, то есть подразумевается, что более высокая аффинность соответствует более низкой K_D , а более низкая аффинность соответствует более высокой K_D .

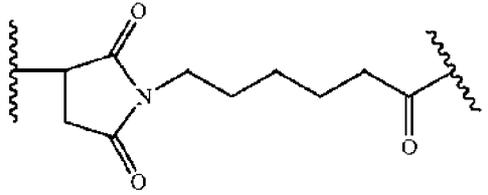
[0042] Термин «ADC» относится к конъюгату антитела и лекарственного средства, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу к TF, содержащему CDR тизотумаба, которое соединено с метиллауристатином E (MMAE), как описано в настоящей заявке.

[0043] Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0044] Сокращение «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0045] Сокращение «MC» относится к удлиняющему фрагменту малеимидокапроилу:



[0046] Термин «Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ посредством линкера МС-vc-РАВ.

[0047] «Белок 1 запрограммированной гибели клеток» (PD-1) относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на поверхности прежде активированных Т-клеток *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин «PD-1» в контексте настоящего документа включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления hPD-1 содержит аминокислотную последовательность, которую можно найти под номером доступа в GenBank U64863.

[0048] «Лиганд 1 белка 1 запрограммированной гибели клеток» (PD-L1) является одним из двух лигандов PD-1, представляющих собой гликопротеины клеточной поверхности (другим является PD-L2), который осуществляет отрицательную регуляцию активации Т-клеток и секреции цитокинов после связывания с PD-1. Термин «PD-L1» в контексте настоящего документа включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1 и аналоги, имеющие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления hPD-L1 содержит аминокислотную последовательность, которую можно найти под номером доступа в GenBank Q9NZQ7.

[0049] «Комбинированный показатель позитивности» или «CPS» представляет собой отношение числа PD-L1-положительных опухолевых клеток и PD-L1-положительных мононуклеарных воспалительных клеток (MHC) в пределах гнездных скоплений опухолевых клеток и прилегающей поддерживающей стромы (числитель) к общему числу опухолевых клеток (знаменатель, т. е. число PD-L1-положительных и PD-L1-отрицательных опухолевых клеток).

[0050] «Балл пропорции опухоли» или «TPS» представляет собой процентную долю живых опухолевых клеток, для которых показано частичное или полное мембранное окрашивание по PD-L1 в иммуногистохимическом исследовании с любой интенсивностью.

[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» рака 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 возникновения, 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» лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое, при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством, обеспечивает защиту субъекта от проявления заболевания или стимулирует регрессию заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, повышение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания, или предупреждению ухудшения или утраты дееспособности вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического средства стимулировать регрессию заболевания можно оценивать с применением ряда способов, известных практикующему специалисту, например, у субъектов-людей в ходе клинических исследований, в рамках систем с использованием модельных животных, с возможностью прогнозирования эффективности у людей, или с помощью анализа активности средства в *in vitro* анализах.

[0055] В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства обеспечивает ингибирование роста клеток или роста опухоли по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98% или по меньшей мере на около 99% 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). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество противоракового средства обеспечивает ингибирование роста клеток или роста опухоли на 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).

[0056] Согласно другим вариантам осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере около 20 дней, по меньшей мере около 30 дней, по меньшей мере около 40 дней, по меньшей мере около 50 дней или по меньшей мере около 60 дней. Несмотря на эти конечные измерения терапевтической эффективности оценка иммунотерапевтических препаратов также должна учитывать «паттерны иммунных ответов».

[0057] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба) 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 предопухоловое 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.

[0058] В контексте настоящего документа «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

[0059] «Паттерн иммунных ответов» относится к паттерну клинических ответов, зачастую наблюдаемых у пациентов с раком, которых лечили иммунотерапевтическими средствами, обеспечивающими противоопухолевые эффекты посредством индукции специфических в отношении рака иммунных ответов или посредством модификации нативных иммунных процессов. Этот паттерн ответов характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за первичным увеличением опухолевой массы или появлением новых очагов, которые в рамках оценки традиционных химиотерапевтических средств классифицировались бы как прогрессирование заболевания и ассоциировались бы с безуспешностью лекарственного средства. Соответственно, для достоверной оценки иммунотерапевтических средств может потребоваться длительное отслеживание эффектов таких средств в отношении целевого заболевания.

[0060] В качестве примера, «противораковое средство» стимулирует регрессию рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства стимулирует регрессию 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 рака 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.

[0061] «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, или длится по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза дольше, чем продолжительность лечения.

[0062] 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.

[0063] 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.

[0064] 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).

[0065] 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.

[0066] Термин «доза, рассчитанная на вес», как изложено в настоящем документе, означает, что вводимую субъекту дозу рассчитывают на основе веса субъекта. Например, если субъект с весом тела 60 кг нуждается в 2,0 мг/кг антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, или конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, можно рассчитать и применять соответствующее количество антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, или конъюгата антитела к TF и

лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, (т. е. 120 мг) для введения указанному субъекту.

[0067] Использование термина «фиксированная доза» по отношению к способу по настоящему раскрытию означает, что два или более разных антител (например, антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба, и конъюгат антитела к TF и лекарственного средства, содержащий MMAE и CDR тизотумаба), вводят субъекту при конкретных (фиксированных) соотношениях друг к другу. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из количества (например, мг) антител. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из концентрации (например, мг/мл) антител. Например, соотношение 3:1 антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, и конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, вводимых субъекту, может означать, что субъекту вводят около 240 мг антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, и около 80 мг конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, или около 3 мг/мл антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, и около 1 мг/мл конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба.

[0068] Использование термина «постоянная доза» по отношению к способам и дозировкам по настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят субъекту независимо от веса или площади поверхности тела (BSA) субъекта. Постоянная доза, следовательно, приводится не в виде дозы в мг/кг, а в виде абсолютного количества средства (например, конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, и/или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба). Например, субъект с весом тела 60 кг и субъект с весом тела 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела или конъюгата антитела и лекарственного средства (например, 240 мг конъюгата антитела к TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, или, например, 200 мг антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба).

[0069] 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.

[0070] 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.

[0071] Термины «введение» или «вводить» относятся 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 TF и лекарственного средства, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, и/или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, 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.

[0072] Термины «исходный уровень» или «исходное значение», применяемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к мере выраженности или характеристике симптома до применения терапии (например, с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1) или в начале применения терапии. Исходное значение можно сравнивать с эталонным значением с целью определения уменьшения выраженности или улучшения симптома TF-ассоциированного заболевания и/или PD-1-ассоциированного заболевания, предусмотренных в настоящем документе (например, рака молочной железы или 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, с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1). 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.

[0073] 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).

[0074] Термин «монотерапия» в контексте настоящего документа означает, что конъюгат антитела к TF и лекарственного средства, содержащий MMAE и CDR тизотумаба, или антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба, 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.

[0075] «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.

[0076] «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 «значимым 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
 - 3) социальные причины и кратковременная госпитализация взамен помощи ухаживающего лица в отсутствие какого-либо ухудшения общего состояния пациента.

[0077] 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.

[0078] Термины «около» 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, «около» 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, «около» 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 «около» или «состоящий главным образом из» следует рассматривать как находящееся в пределах приемлемого диапазона погрешностей для такого конкретного значения или композиции.

[0079] Выражения «один раз около каждую неделю», «один раз около каждые две недели» или любые другие подобные выражения касательно интервалов времени между введениями дозы в контексте настоящего документа означают приближенные значения. «Один раз около каждую неделю» может включать каждые семь дней \pm один день, т. е. интервал времени от «каждые шесть дней» до «каждые восемь дней». «Один раз около 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 около 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 около каждые четыре недели, один раз около каждые пять недель, один раз около каждые шесть недель и один раз около каждые двенадцать недель. Согласно некоторым вариантам осуществления интервал времени между введениями дозы один раз около каждые шесть недель или один раз около каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день шестой или двенадцатой недели соответственно. Согласно другим вариантам осуществления интервал времени между введениями дозы один раз около каждые шесть

недель или один раз около каждые двенадцать недели означает, что первую дозу вводят в конкретный день первой недели (например, понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т. е. понедельник) соответственно.

[0080] 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.

[0081] Различные описанные в настоящем раскрытии аспекты описываются более подробно в следующих подразделах.

II. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[0082] Один аспект настоящего изобретения относится к конъюгатам антитела к TF и лекарственного средства, которые связываются с TF, для применения в лечении рака, причем конъюгат антитела и лекарственного средства предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, и причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat,

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 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 определены согласно схеме нумерации IMGT. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к антителу к PD-1, содержащему CDR пембролизумаба, или его антигенсвязывающему фрагменту, для применения в лечении рака, причем антитело к PD-1 предназначено для введения или подлежит введению в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие CDR тизотумаба, конъюгированные с монометилауристатином E, и причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. 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

[0083] В целом, антитела к TF по настоящему раскрытию связывают TF, например, TF человека, и проявляют цитостатический и цитотоксический эффекты в отношении злокачественных клеток, таких как клетки рака молочной железы или клетки рака шейки матки, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT. Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и 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. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и специфически связывают TF. 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.

[0084] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего раскрытия антитела к TF содержат CDR тизотумаба и представляют собой описанные в настоящем документе антигенсвязывающие фрагменты (например, 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. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к TF 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 и содержат CDR тизотумаба.

[0085] Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и 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.

[0086] Антитела к TF 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," 5-е издание. 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.

[0087] Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR антител к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства в настоящем документе представлена в соответствии со схемой нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et*

al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27, 55-77. Представленные в настоящем документе последовательности CDR для антител к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства указаны в соответствии со способом IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27, 55-77.

[0088] Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат 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 связываются с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[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 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

вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO:13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4 соответственно).

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS
GDYTYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:7), а вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[0092] 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)).

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к TF последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

- a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); и
- d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)).

[0094] 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)).

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

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); и
- d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)).

[0096] 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.

[0097] 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. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к TF, содержащее CDR переменного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и содержащее CDR переменного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0098] 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 вариабельный 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, вставке 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 вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен тяжелой цепи содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

[0099] 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, вставке 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 переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF содержит переменный домен тяжелой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления, и переменный домен легкой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7 и последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации таких последовательностей.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, причем CDR антитела к TF определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства содержит: i) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с переменной областью тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с переменной областью легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конъюгата антитела к TF и лекарственного средства содержит CDR тизотумаба и представляет собой моноклональное антитело.

[0104] 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.

[0105] Антитела к TF по настоящему изобретению, содержащие CDR тизотумаба, также могут быть описаны или указаны в контексте их аффинности связывания к TF (например, TF человека). 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.

[0106] 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.

[0107] 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 TF 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,

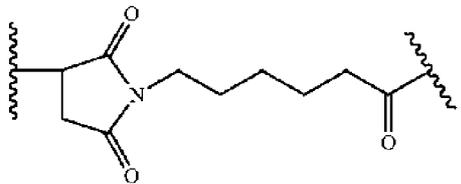
метаболический синтез туникамицина и т. д. Кроме того, производное может содержать одну или более нестандартных аминокислот.

В. Структура конъюгата антитела и лекарственного средства

[0108] Согласно некоторым аспектам описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТГ и лекарственного средства содержат линкер между антителом к ТГ или его антигенсвязывающим фрагментом, описанными в настоящем документе, и монометилауристатином Е (ММАЕ). Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

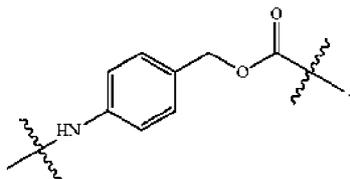
[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидаокапроил (МС), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (РАВ). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



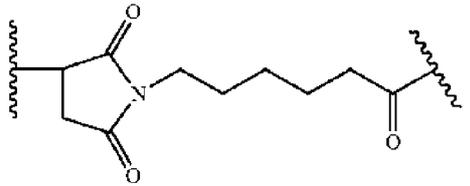
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидаокапроил (МС). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: МС-, где:

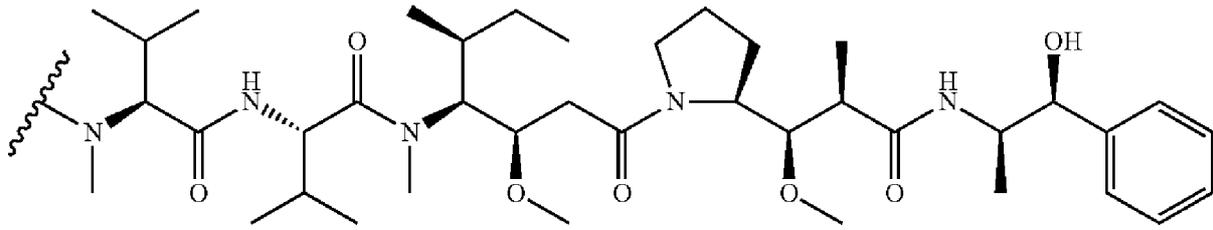
а) МС представляет собой:



[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих CDR тизотумаба, 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, содержащих CDR тизотумаба, 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, содержащих CDR тизотумаба, полученным путем полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0112] Согласно некоторым аспектам описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТФ и лекарственного средства содержат линкер, описанный в настоящем документе, между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, описанными в настоящем документе, и монометилауристатином Е (ММАЕ). Было показано, что ауристатины, такие как ММАЕ, нарушают 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). ММАЕ, а также подходящие линкеры для конъюгации ММАЕ 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. Описанные в настоящем документе конъюгаты антитела к ТФ и лекарственного средства содержат ММАЕ и CDR тизотумаба

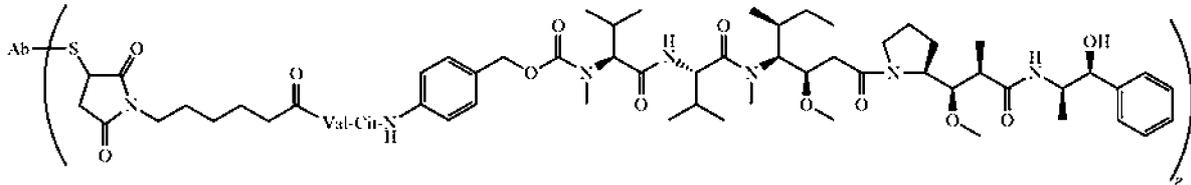
[0113] Монометилауристатин Е (ММАЕ) характеризуется следующей структурой:



MMAE

где волнистая линия обозначает сайт присоединения линкера.

[0114] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: MC-vc-PAB-, и присоединен к MMAE. Образующийся в результате линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAE, также называется vcMMAE. 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, содержащим CDR тизотумаба, как описано в настоящем документе, образующаяся в результате структура является следующей:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

где p обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 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 около 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).

[0115] Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

С. Антитело к PD-1

[0116] В целом, антитела к PD-1 или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему раскрытию связываются с PD-1, например, PD-1 человека, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat; Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR пембролизумаба и 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 PD-1-связывающие фрагменты любого из вышеприведенного. Согласно некоторым вариантам осуществления описанное в настоящем документе антитело к PD-1 содержит CDR пембролизумаба и специфически связывается с PD-1 (например, PD-1 человека). 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.

[0117] Согласно определенным вариантам осуществления настоящего раскрытия антитела представляют собой описанные в настоящем документе антигенсвязывающие фрагменты (например, 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 переменную(-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 переменной(-ых) области(-ей) с шарнирной областью, CH1-, CH2-, CH3- и CL-доменами. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела к PD-1 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 и содержат CDR пембролизумаба.

[0118] Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR пембролизумаба и могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или полиспецифическими. Полиспецифические антитела могут быть специфическими в отношении разных эпитопов PD-1 или могут быть специфическими в отношении как PD-1, так и гетерологичного белка. См., например, публикации согласно РСТ 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.

[0119] Антитела к PD-1 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," 5-е издание. 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.

[0120] Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR антител к PD-1 или их антигенсвязывающих фрагментов в настоящем документе обычно представлена в соответствии со схемой нумерации по Kabat, как описано в Kabat E. A., *et al.*, 1991, *Sequences of proteins of Immunological interest*, в: публикации NIH № 91-3242, Министерство здравоохранения и социальных служб США, Бетесда, Мэриленд.

[0121] Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR антитела пембролизумаб. См. заявки на выдачу патента США № 8354509 и 8900587. Настоящее раскрытие охватывает антитело к PD-1 или его производное, содержащие вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, причем указанный вариабельный домен содержит (a) набор из трех CDR, при этом указанный набор CDR происходит из моноклонального антитела пембролизумаба, и (b) набор из четырех каркасных областей, при этом указанный набор из каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе пембролизумабе, и при этом указанное антитело к PD-1 или его производное связываются с PD-1. Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Антитело пембролизумаб также известно как KEYTRUDA®. (Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США).

[0122] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к PD-1, 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:17, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и причем переменная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, причем CDR антитела к PD-1 обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat.

[0123] Согласно одному варианту осуществления антитело к PD-1 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:27 (LC-FR1), SEQ ID NO:28 (LC-FR2), SEQ ID NO:29 (LC-FR3) и SEQ ID NO:30 (LC-FR4) соответственно; CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22.

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к PD-1 переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGI
NPSNGGTFNFKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY
WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:31), а переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
SYLES GVPARFSGSGSGTDFLTLSISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32).

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к PD-1 последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

- a) CDR-H1 (NYYMY (SEQ ID NO:17));
- b) CDR-H2 (GINPSNGGTFNFKFKN (SEQ ID NO:18)); и
- c) CDR-H3 (RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO:19)).

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к PD-1 последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

- a) HC-FR1 (QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFT (SEQ ID NO:23));
- b) HC-FR2 (WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:24));
- c) HC-FR3 (RVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCAR (SEQ ID NO:25)); и
- d) HC-FR4 (WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:26)).

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к PD-1 последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

- a) CDR-L1 (RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO:20));
- b) CDR-L2 (LASYLES (SEQ ID NO:21)); и
- c) CDR-L3 (QHSRDLPLT (SEQ ID NO:22)).

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе антител к PD-1 последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

- a) LC-FR1 (EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:27));
- b) LC-FR2 (WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:28));
- c) LC-FR3 (GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:29)); и
- d) LC-FR4 (FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30)).

[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к PD-1, которое связывается с PD-1 (например, PD-1 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:23;
- (2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17;
- (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24;
- (4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18;
- (5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25;
- (6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и
- (7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:26,

и/или

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий:

- (1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27;
- (2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:28;
- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21;
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29;
- (6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22; и

(7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:30.

[0130] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, или содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее CDR переменного домена тяжелой цепи, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и содержащее CDR переменного домена легкой цепи, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

[0131] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к PD-1, 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:31. 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:31, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с PD-1 (например, PD-1 человека). Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставки и/или делеции в SEQ ID NO:31 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 PD-1 содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:31, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19.

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее переменный 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:32. Согласно определенным вариантам осуществления переменный 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:32, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с PD-1 (например, PD-1 человека). Согласно определенным вариантам осуществления замены, вставке и/или делеции в SEQ ID NO:32 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 PD-1 содержит последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:32, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22.

[0133] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит переменный домен тяжелой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления, и переменный домен легкой цепи, как в любом из представленных выше вариантов осуществления. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:31 и последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:32, включая посттрансляционные модификации таких последовательностей.

[0134] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит:

- i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; и
- ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21, и

CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, причем CDR антитела к PD-1 обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит:

i) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и ii) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с вариабельной областью легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG GTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFQYWGQG TTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG (SEQ ID NO:33), и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAAYLES GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:34).

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее тяжелую цепь, содержащую 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:33. Согласно определенным вариантам осуществления тяжелая цепь, содержащая 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:33, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с

PD-1 (например, PD-1 человека). Согласно определенным вариантам осуществления замене, вставке и/или делеции в SEQ ID NO:33 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 PD-1 содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:33, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления тяжелая цепь содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19.

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело к PD-1, содержащее легкую цепь, содержащую 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:34. Согласно определенным вариантам осуществления легкая цепь, содержащая 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:34, предусматривает замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по сравнению с эталонной последовательностью и сохраняет способность к связыванию с PD-1 (например, PD-1 человека). Согласно определенным вариантам осуществления замене, вставке и/или делеции в SEQ ID NO:34 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 PD-1 содержит последовательность легкой цепи SEQ ID NO:34, включая посттрансляционные модификации такой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления легкая цепь содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22.

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит CDR пембролизумаба и представляет собой моноклональное антитело.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, которое также известно как антитело KEYTRUDA®, как описано в заявках на выдачу патента США № 8354509 и 8900587.

[0141] Антитела к PD-1 по настоящему изобретению, содержащие CDR пембролизумаба, также могут быть описаны или указаны в контексте их аффинности связывания к PD-1 (например, PD-1 человека). 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.

[0142] 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.

[0143] 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 PD-1. 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.

D. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

[0144] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также представлены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены клетки-хозяева, содержащие векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в настоящем документе. Способы получения антитела к TF, линкера и конъюгата антитела к TF и лекарственного средства описаны в заявке на выдачу патента США № 9 168 314.

[0145] Описанные в настоящем документе антитела к TF или описанные в настоящем документе антитела к PD-1 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, заявку на выдачу патента США № 5658759, EP338841, заявке на выдачу патента США № 5879936 и заявке на выдачу патента США № 5891693.

[0146] После выделения и очистки антител к TF из клеточной среды с применением хорошо известных в данной области методик, их подвергают конъюгации с монометилауристатином E посредством линкера, как описано в заявке на выдачу патента США № 9168314.

[0147] Моноклональные описанные в настоящем документе антитела к TF или описанные в настоящем документе антитела к PD-1 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.*, *J. Mol. 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.

[0148] Согласно одному варианту осуществления антитело (например, антитело к TF, содержащее CDR тизотумаба, или антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба) по настоящему изобретению представляет собой антитело человека. Моноклональные антитела человека, направленные против TF или PD-1, 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 KM соответственно, и в совокупности называемых в настоящем документе «трансгенными мышами».

[0149] 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 мыши, 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), Tuailleon *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 № 5 625 126, заявку на выдачу патента США № 5633425, заявку на выдачу патента США № 5 789 650, заявку на выдачу патента США № 5877397, заявку на выдачу патента США № 5 661 016, заявку на выдачу патента США № 5814318, заявку на выдачу патента США № 5 874 299, 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.

[0150] 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).

[0151] 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).

[0152] Штамм трансгенной мыши HCo17 (см. также US 2010/0077497) получали путем совместной инъекции вставки pHC2 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 тяжелых и легких каппа-цепей.

[0153] Штамм трансгенной мыши HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена минилокуса 30 тяжелой цепи pHC2, 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 PCT WO 01/09187), JKD-мутацию (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (КС05) 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.

[0154] С целью получения мышей HuMab с полезными эффектами штамма Balb/c, мышей HuMab скрещивали с мышами КС05 [ММК] (Balb), которые были получены путем возвратного скрещивания мышей штамма КС05 (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.

[0155] 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, КС05, 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.

[0156] Спленоциты от таких трансгенных мышей можно применять для получения гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека, в соответствии с хорошо известными методиками. Моноклональные или поликлональные антитела человека по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, также можно получать трансгенным способом 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.

[0157] 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. АНАЛИЗЫ СВЯЗЫВАНИЯ И ДРУГИЕ АНАЛИЗЫ

[0158] Согласно одному аспекту антитело по настоящему изобретению тестируют в отношении его антигенсвязывающей активности, например, с помощью таких известных способов, как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), иммуноблоттинг (например, вестерн-блоттинг), проточная цитометрия (например, FACSTM), иммуногистохимическое исследование, иммунофлуоресцентный анализ и т. д.

[0159] Согласно другому аспекту для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из описанных в настоящем документе антител за связывание с TF (например, тизотумабом) или PD-1 (например, пембролизумабом), можно применять анализы конкуренции. Перекрестно конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основе их способности к перекрестному конкурированию в стандартных анализах связывания TF или PD-1, таких как анализ с применением системы Biacore, ELISA-анализы или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223). Согласно определенным вариантам осуществления такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом (например, линейным или конформационным эпитопом), который связывается любым из раскрытых в настоящем документе антител (например, тизотумабом или пембролизумабом). Подробные иллюстративные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, представлены в Morris "Epitope Mapping Protocols" в *Methods in Molecular Biology* Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996).

[0160] В иллюстративном анализе конкуренции иммобилизованный PD-1 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с PD-1 (например, пембролизумаб), и второе немеченое антитело, которое подлежит тестированию в отношении его способности конкурировать с первым антителом за

связывание с PD-1. Второе антитело может присутствовать в супернатанте гибридомы. В качестве контроля, иммобилизованный PD-1 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не содержащем второе немеченое антитело. После инкубации в условиях, допустимых для обеспечения связывания первого антитела с PD-1, избыток несвязавшегося антитела удаляют и измеряют количество метки, ассоциированной с иммобилизованным PD-1. Если количество метки, ассоциированной с иммобилизованным PD-1, в тестируемом образце существенно снижается по сравнению с таковым в контрольном образце, это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с PD-1. См., например, Harlow *et al.* *Antibodies: A Laboratory Manual*. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 конкурирует за связывание с PD-1 с другим антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), если указанное антитело блокирует связывание другого антитела с PD-1 в анализе конкуренции более чем на 20%, более чем на 25%, более чем на 30%, более чем на 35%, более чем на 40%, более чем на 45%, более чем на 50%, более чем на 55%, более чем на 60%, более чем на 65%, более чем на 70%, более чем на 75%, более чем на 80%, более чем на 85%, более чем на 90%, более чем на 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 не конкурирует за связывание с PD-1 с другим антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), если указанное антитело блокирует связывание другого антитела с PD-1 в анализе конкуренции менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%. Согласно некоторым вариантам осуществления PD-1 представляет собой PD-1 человека.

[0161] Подобные анализы конкуренции можно осуществлять для определения того, конкурирует ли антитело к TF с тизотумабом за связывание с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF конкурирует за связывание с TF с другим антителом к TF (например, тизотумабом), если указанное антитело блокирует связывание другого антитела с TF в анализе конкуренции более чем на 20%, более чем на 25%, более чем на 30%, более чем на 35%, более чем на 40%, более чем на 45%, более чем на 50%, более чем на 55%, более чем на 60%, более чем на 65%, более чем на 70%, более чем на 75%, более чем на 80%, более чем на 85%, более чем на 90%, более чем на 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TF не конкурирует за связывание с TF с другим антителом к TF (например, тизотумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с TF в анализе конкуренции менее чем на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее

чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, менее чем на 1%. Согласно некоторым вариантам осуществления TF представляет собой TF человека.

IV. СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0162] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно одному аспекту конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно конкретному варианту осуществления субъектом является человек.

[0163] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для применения в лечении рака, причем конъюгат антитела и лекарственного средства предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat,

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0164] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к антителу к PD-1 или его антигенсвязывающему фрагменту для применения в лечении рака, причем антитело к PD-1 предназначено для введения или подлежит введению в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, и причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и
причем переменная область легкой цепи содержит:

(i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
(ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,
причем CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определены согласно схеме нумерации по Kabat,

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

A. Рак молочной железы

[0165] Во всемирном докладе о борьбе с раком 2014 года от ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) сообщается, что рак молочной железы является второй по распространенности формой рака в мире, ежегодно насчитывая чуть более 1 миллиона новых случаев. В нем говорится, что в 2000 году от рака молочной железы умерли около 400000 женщин, что составляет 1,6 процента всех случаев смерти среди женщин. Доля смертей от рака молочной железы была намного выше в богатых странах (2 процента от всех случаев смерти среди женщин), чем в экономически слабо развитых регионах (0,5 процента). Таким образом, рак молочной железы тесно связан с образом жизни западного типа. По мере того, как развивающиеся страны преуспевают в достижении образа жизни, подобного таковому в Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и Японии, они также столкнутся с гораздо более высокой заболеваемостью раком, в частности, формами рака молочной железы. Последние данные подтверждают этот прогноз и демонстрируют 20% увеличение числа случаев рака молочной железы с 2008 по 2012 год. (Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar; 114(3): 17).

[0166] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение относится к способам лечения рака молочной железы у субъекта с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. Согласно одному аспекту конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно конкретному варианту осуществления субъектом является человек.

[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по

меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака молочной железы субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака молочной железы субъекта 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).

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака молочной железы субъекта экспрессируют PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака молочной железы субъекта экспрессируют PD-L1. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с баллом пропорции опухоли (TPS) $\geq 1\%$. Согласно некоторым из вариантов осуществления, представленных в настоящем документе,

опухоль субъекта характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50\%$). Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 1\%$. См. US 2017/0285037. Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 10\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением иммуногистохимического исследования (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака молочной железы, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением иммуногистохимического исследования (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением проточной цитометрии. Согласно

некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

B. Рак шейки матки

[0171] 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 занимает 7-е место по распространенности среди женщин во всем мире и 16-е место по распространенности в Европейском Союзе. В зависимости от стадии при начальном проявлении рак шейки матки будет рецидивировать 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.

[0172] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлены способы лечения рака шейки матки у субъекта с помощью описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно одному аспекту конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному аспекту антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления радиационная терапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия в комбинации с радиационной терапией не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с помощью химиотерапии и/или радиационной терапии. 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.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, 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.

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака шейки матки субъекта 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).

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки субъекта экспрессируют PD-L1. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака шейки матки субъекта экспрессируют PD-L1. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с баллом пропорции опухоли (TPS) $\geq 1\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, опухоль субъекта характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 (TPS $\geq 50\%$). Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 1\%$. См. US 2017/0285037. Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, в опухоли субъекта экспрессируется PD-L1 с комбинированным показателем позитивности (CPS) $\geq 10\%$. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением иммуногистохимического исследования (ИHC). Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением иммуногистохимического исследования (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процентную долю клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA).

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, 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 1А 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 1В 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 2А стадии не наблюдается параметральная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2В 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 3А 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 рак шейки матки на поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический 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.

[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений

продукта, субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления радиационная терапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления химиотерапия в комбинации с радиационной терапией не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению с помощью химиотерапии и/или радиационной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдался ответ на лечение с помощью химиотерапии и радиационной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел лечение рака шейки матки с использованием химиотерапии и у него не наблюдался ответ на химиотерапию. 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 повторно проявилось заболевание после лечения с использованием химиотерапии и радиационной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел лечение рака шейки матки с использованием химиотерапии и у него повторно проявилось заболевание после лечения с использованием химиотерапии. 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 проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием химиотерапии и/или радиационной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект прошел лечение рака шейки матки с использованием химиотерапии и у него проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием химиотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проходил лечение рака шейки матки с использованием облучения и у него проявилось прогрессирование заболевания после лечения с использованием облучения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению рака шейки матки одним или более терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него не наблюдался ответ на лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут лечению одним или более терапевтическими средствами и у него повторно проявилось заболевание после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее был подвергнут

лечению одним или более терапевтическими средствами и у него проявилось прогрессирование заболевания в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, паb-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 терапевтических средств представляют собой химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. 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.

С. Пути введения

[0180] Описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент или описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства можно вводить с помощью любого подходящего пути и способа. Подходящие пути введения антител и/или 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 описанное в настоящем документе антитело к PD-1 и/или описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF 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 интрастернальную инъекцию и инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства представляет собой внутривенную инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента представляет собой внутривенную инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

Д. Дозировка и частота введения

[0181] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с описанным в настоящем документе раком с использованием определенной дозы описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, причем субъекту вводят описанный в настоящем документе конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент с определенной частотой.

[0182] 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 около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг веса тела субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг. Согласно некоторым вариантам 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 0,9 мг/кг до 2,1 мг/кг веса тела субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет 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 около 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 к TF и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 1,3 мг/кг. 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 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 ТФ и лекарственного средства составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0183] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту один раз около каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,2 мг/кг,

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 если возникает одно или более нежелательных явлений, дозу снижают до 0,9 мг/кг.

[0184] 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 постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 200 мг, как, например, в постоянной дозе около 50 мг, или в постоянной дозе около 60 мг, или в постоянной дозе около 70 мг, или в постоянной дозе около 80 мг, или в постоянной дозе около 90 мг, или в постоянной дозе около 100 мг, или в постоянной дозе около 110 мг, или в постоянной дозе около 120 мг, или в постоянной дозе около 130 мг, или в постоянной дозе около 140 мг, или в постоянной дозе около 150 мг, или в постоянной дозе около 160 мг, или в постоянной дозе около 170 мг, или в постоянной дозе около 180 мг, или в постоянной дозе около 190 мг, или в постоянной дозе около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

[0185] 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 постоянной дозе, находящейся в диапазоне от 50 мг до 200 мг, как, например, в постоянной дозе 50 мг, или в постоянной дозе 60 мг, или в постоянной дозе 70 мг, или в постоянной дозе 80 мг, или в постоянной дозе 90 мг, или в постоянной дозе 100 мг, или в постоянной дозе 110 мг, или в постоянной

дозе 120 мг, или в постоянной дозе 130 мг, или в постоянной дозе 140 мг, или в постоянной дозе 150 мг, или в постоянной дозе 160 мг, или в постоянной дозе 170 мг, или в постоянной дозе 180 мг, или в постоянной дозе 190 мг, или в постоянной дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждые 1-4 недели. Согласно определенным вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу субъекту вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

[0186] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг, как, например, в постоянной дозе около 50 мг, или в постоянной дозе около 60 мг, или в постоянной дозе около 70 мг, или в постоянной дозе около 80 мг, или в постоянной дозе около 90 мг, или в постоянной дозе около 100 мг, или в постоянной дозе около 120 мг, или в постоянной дозе около 140 мг, или в постоянной дозе около 160 мг, или в постоянной дозе около 180 мг, или в постоянной дозе около 200 мг, или в постоянной дозе около 220 мг, или в постоянной дозе около 240 мг, или в постоянной дозе около 260 мг, или в постоянной дозе около 280 мг, или в постоянной дозе около 300 мг, или в постоянной дозе около 320 мг, или в постоянной дозе около 340 мг, или в постоянной дозе около 360 мг, или в постоянной дозе около 380 мг, или в постоянной дозе около 400 мг, или в постоянной дозе около 420 мг, или в постоянной дозе около 440 мг, или в постоянной дозе около 460 мг, или в постоянной дозе около 480 мг, или в постоянной дозе около 500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от 50 мг до 500 мг, как, например, в постоянной дозе 50 мг, или в постоянной дозе 60 мг, или в постоянной дозе 70 мг, или в постоянной дозе 80 мг, или в

каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз около каждые 5 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз около каждые 6 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждые 5 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 440 мг, и ее вводят один раз около каждые 6 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 200 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 200 мг, и ее вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 200 мг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и антитело представляет собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 6 недель (например, ± 6 дней). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз каждые 6 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянная доза составляет 400 мг, и ее вводят один раз каждые 6 недель, и антитело представляет собой пембролизумаб.

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства вводят субъекту в фиксированной дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из количества (например, мг) антител. Согласно определенным вариантам осуществления фиксированная доза рассчитана исходя из концентрации (например, мг/мл) антител. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение

количества (например, в мг) описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и количества (например, в мг) описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства составляет около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение количества (например, в мг) описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и количества (например, в мг) описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства составляет 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 или 2:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение концентрации (например, в мг/мл) описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и концентрации (например, в мг/мл) описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства составляет около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1. Согласно некоторым вариантам осуществления соотношение концентрации (например, в мг/мл) описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и концентрации (например, в мг/мл) описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства составляет 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 или 2:1.

антитела к TF и лекарственного средства составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин, а доза антитела к PD-1 составляет 200 мг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0191] Согласно некоторым вариантам осуществления доза описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня), а доза описанного в настоящем документе антитела к PD-1 составляет 400 мг, и ее вводят один раз около каждые 6 недель (например, ± 6 дней). Согласно некоторым вариантам осуществления доза описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, а доза описанного в настоящем документе антитела к PD-1 составляет 400 мг, и ее вводят один раз каждые 6 недель. Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитела к TF и лекарственного средства составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин, а доза антитела к PD-1 составляет 400 мг, и ее вводят один раз каждые 6 недель, и антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[0192] Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят совместно. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение осуществляется одновременно или последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства вводят одновременно с описанным в настоящем документе антителом к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, как, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем около 10 минут или с интервалом менее чем около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят субъекту с интервалом менее чем один час, как, например, с интервалом менее чем 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или с интервалом менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам

осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства вводят последовательно с описанным в настоящем документе антителом к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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.

[0193] 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, таким как тизотумаб-ведотин, и описанным в настоящем документе антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, таким как пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят последовательно.

Е. Результат лечения

[0194] Согласно одному аспекту способ лечения рака с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента 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 рака (например, рака молочной железы или рака 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 рака. 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.

[0195] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента 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 исследования.
	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 исследования, 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 и/или сохранение уровня онкомаркеров выше нормальных пределов.
	PD	Появление одного или более новых очагов поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых очагов поражения.

[0196] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, эффективность лечения с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего

фрагмента 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 около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 85%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 90%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 95%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 98%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 99%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 40%-80%. Согласно

одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 80%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 85%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 90%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 95%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 98%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере 99%. Согласно одному варианту осуществления доля пациентов с объективным ответом составляет 100%.

[0197] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента оценивают путем измерения размера опухоли, происходящей из рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 40%-80%.

осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на 90%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на 95%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на 99%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается на 100%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряют с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака, измеряют с помощью компьютерной томографии (СТ). Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, измеряют с помощью гинекологического обследования. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака молочной железы, измеряют с помощью маммографии, ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (MRI). См. Gruber *et al.*, 2013, *BMC Cancer.* 13:328. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

[0198] Согласно одному варианту осуществления представленных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела и лекарственного средства или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как, например, тизотумаб-ведотин, и описанных в настоящем документе антитела к PD-1, или его антигенсвязывающего фрагмента, такого как, например, пембролизумаб, стимулирует регрессию опухоли, происходящей из рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки). Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около

регрессирует по меньшей мере на 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 85%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 90%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 95%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на 99%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, 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 (СТ). 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. Согласно некоторым вариантам осуществления регрессию опухоли определяют с помощью маммографии, ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (MRI). См. Gruber *et. al.*, 2013, *BMC Cancer.* 13:328. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует относительно размера опухоли до введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

[0199] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента оценивают путем измерения выживаемости без прогрессирования после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 6 месяцев после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около один год после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около два года после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около три года после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около три года после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около четыре года после введения описанного в

документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения выживаемости без прогрессирования после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения выживаемости без прогрессирования после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения выживаемости без прогрессирования после введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

[0200] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента оценивают путем измерения общей выживаемости после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 6 месяцев после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около один год после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым

настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере четыре года после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере пять лет после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения общей выживаемости после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения общей выживаемости после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения общей выживаемости после введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

[0201] Согласно одному варианту осуществления описанных в настоящем документе способов, или применений, или предназначенного для применений продукта, ответ на лечение с использованием описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента оценивают путем измерения продолжительности ответа на описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к ТF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на описанный в настоящем документе конъюгат антитела к ТF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около

введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

F. Нежелательные явления

[0202] Согласно одному аспекту способ лечения рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки) с использованием описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанного в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента 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, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или 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, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, содержащие стероиды глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, 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, антибиотик, 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, антибиотик, 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, антибиотик, 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 с целью устранения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления средство для лечения представляет собой охлаждающие подушечки для глаз (например, маску для глаз THERA PEARL или подобную 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). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, и дополнительное средство представляет собой неселективные бета-адреноблокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, и дополнительное средство представляет собой гормон, замещающий нехватку гормонов щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

[0203] Согласно одному аспекту субъект, которого лечат с использованием описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, 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, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или 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, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, 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, антибиотик, 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, антибиотик, 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, антибиотик, 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 с целью предупреждения развития нежелательного явления или с целью снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления средство для лечения представляет собой охлаждающие подушечки для глаз (например, маску для глаз THERA PEARL или подобную 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). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, и дополнительное средство представляет собой неселективные бета-адреноблокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, и дополнительное средство

представляет собой гормон, замещающий нехватку гормонов щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

V. КОМПОЗИЦИИ

[0204] Согласно некоторым аспектам в настоящем документе также представлены композиции (например, фармацевтические композиции и терапевтические составы), содержащие любое из описанных в настоящем документе конъюгатов антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства и/или описанных в настоящем документе антитела к PD-1 или его антигенсвязывающих фрагментов.

[0205] 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, 20-е издание, Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0206] 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 добавки, стабилизаторы, металл-комплексы (например, комплексы Zn-белок); хелатирующие средства, такие как EDTA, и/или неионогенные поверхностно-активные вещества.

[0207] 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 около 50 мМ до около 250 мМ. 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.

[0208] Для предупреждения роста микроорганизмов можно добавлять консерванты, и, как правило, они присутствуют в концентрации в диапазоне от около 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.

[0209] 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 около 0,1% до около 25% по весу или от около 1% до около 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.

[0210] 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.

[0211] 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 около 0,05 мг/мл до около 1,0 мг/мл или от около 0,07 мг/мл до около 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в концентрации в диапазоне от около 0,001% до около 0,1% масса/объем, или от около 0,01% до около 0,1% масса/объем, или от около 0,01% до около 0,025% масса/объем.

[0212] 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.

[0213] 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 около 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 около 10 мг/мл, гистидин в концентрации около 30 мМ, сахарозу в концентрации около 88 мМ, D-маннит в концентрации около 165 мМ, причем состав имеет pH около 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 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннит в концентрации 165 мМ, причем состав имеет pH 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб-ведотин в концентрации 10 мг/мл, гистидин в концентрации 30 мМ, сахарозу в концентрации 88 мМ, D-маннит в концентрации 165 мМ, причем состав имеет pH 6,0.

[0214] Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления состав, содержащий описанный в настоящем документе конъюгат на

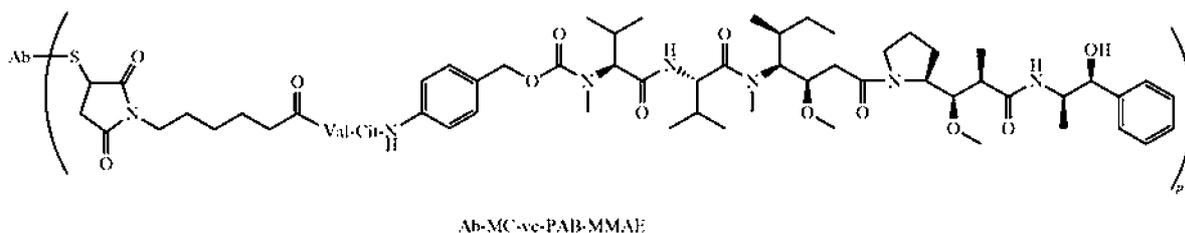
основе антитела к TF, не предусматривает поверхностно-активное вещество (т. е. является не содержащим поверхностно-активное вещество).

[0215] 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.

[0216] 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.

[0217] 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.

[0218] 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, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 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 около 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 .

[0219] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, вводят совместно с композицией, содержащей описанные в настоящем документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение осуществляется одновременно или последовательно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства вводят одновременно с описанным в настоящем документе антителом к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, как, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем около 10 минут или с интервалом менее чем около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят субъекту с интервалом менее чем один час, как, например, с

интервалом менее чем 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или с интервалом менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства вводят последовательно с описанным в настоящем документе антителом к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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 к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1, 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 к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления.

[0220] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1, 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 к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят одновременно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, как, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем около 10 минут или с интервалом менее чем около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем один час, как, например, с интервалом менее чем 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или с интервалом менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 вводят последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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.

[0221] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1, 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 к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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 описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 и одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем около один час, как, например, с интервалом менее чем около 30 минут, с интервалом менее чем около 15 минут, с интервалом менее чем около 10 минут или с интервалом менее чем около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременно» означает, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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 30 минут, с интервалом менее чем 15 минут, с интервалом менее чем 10 минут или с интервалом менее чем 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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 описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе

антитело к PD-1 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 описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 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 описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1.

VI. ИЗДЕЛИЯ И НАБОРЫ

[0222] Согласно другому аспекту представлены изделие или набор, которые содержат описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1 в способах по настоящему изобретению. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1 в

способах лечения рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки) у субъекта, предусматривающих введение субъекту эффективного количества описанного в настоящем документе конъюгата антитела к TF и лекарственного средства и/или описанного в настоящем документе антитела к PD-1. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. 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. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. 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 не является кандидатом на радикальную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не прошел предшествующую системную терапию рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

[0223] 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.

[0224] 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, такого как описанные в настоящем документе рак молочной железы или 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.

[0225] Изделие или набор согласно настоящему документу необязательно дополнительно предусматривают контейнер, содержащий второй лекарственный препарат, причем описанный в настоящем документе 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 второй лекарственный препарат представляет собой описанное в настоящем документе антитело к PD-1. 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.

[0226] Изделие или набор согласно настоящему документу необязательно дополнительно предусматривают контейнер, содержащий третий лекарственный препарат, причем третий лекарственный препарат предназначен для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений, причем описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства является первым лекарственным препаратом, описанное в настоящем документе антитело к PD-1 является вторым лекарственным препаратом, и при этом изделие или набор дополнительно предусматривают инструкции на этикетке или листке-вкладыше по лечению субъекта третьим лекарственным препаратом, в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или листке-вкладыше указывается, что первый, второй и третий лекарственные препараты должны вводиться последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе, например, на этикетке или листке-вкладыше указывается, что описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства должен вводиться первым, после чего осуществляется введение описанного в настоящем документе антитела к PD-1, а после этого осуществляется введение третьего лекарственного препарата.

[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе конъюгат антитела к TF и лекарственного средства и/или описанное в настоящем документе антитело к PD-1 присутствуют 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 подлежащих введению компонентов, и также в набор могут быть включены рекомендации по введению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

VII. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0228] Среди вариантов осуществления, представленных в настоящем документе:

1. Способ лечения рака у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и 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 E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, как, например, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг.

3. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

9. Способ согласно варианту осуществления 7, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.
11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.
12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.
13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.
14. Способ согласно варианту осуществления 13, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.
15. Способ согласно варианту осуществления 13, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.
16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, в котором рак представляет собой рак молочной железы.
17. Способ согласно варианту осуществления 16, в котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.
18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, в котором рак представляет собой рак шейки матки.
19. Способ согласно варианту осуществления 18, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.
20. Способ согласно варианту осуществления 19, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.
21. Способ согласно варианту осуществления 18, в котором субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.
22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-21, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.
23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-22, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.
24. Способ согласно варианту осуществления 23, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

25. Способ согласно варианту осуществления 23 или 24, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-25, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-28, 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.

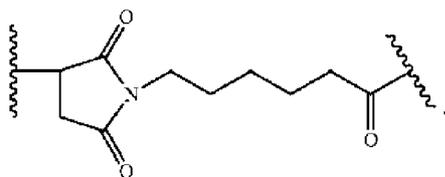
30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-29, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-30, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

32. Способ согласно варианту осуществления 31, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

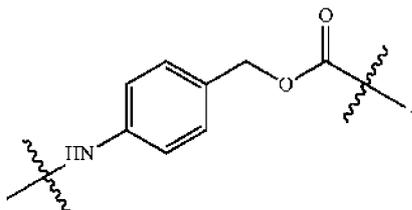
33. Способ согласно варианту осуществления 32, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



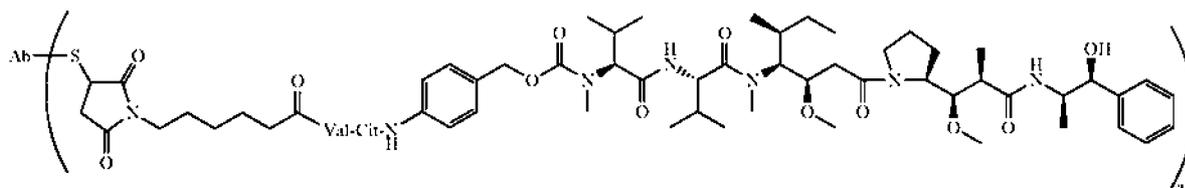
b) *vc* представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) PAB представляет собой:



34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 31-33, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

35. Способ согласно варианту осуществления 34, 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 ТФ и *Ab* обозначает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

36. Способ согласно варианту осуществления 35, в котором усредненное значение *p* в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-36, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-37, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-38, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-39, в котором антитело к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-40, в котором антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-41, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-44, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-44, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по

меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-47, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, в котором у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

51. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

52. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-51, в котором опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-53, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его

антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

55. Способ согласно варианту осуществления 54, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-55, в котором размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-56, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-57, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-58, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около

6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

60. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-59, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, 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.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-61, 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.

63. Способ согласно варианту осуществления 61 или варианту осуществления 62, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 61-63, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

65. Способ согласно любому из вариантов осуществления 61-63, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

66. Способ согласно варианту осуществления 61 или варианту осуществления 62, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-66, в котором субъектом является человек.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-67, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-68, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

70. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связываются с TF, для применения в лечении рака у субъекта, причем конъюгат антитела и лекарственного средства предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

71. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 70, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, как, например, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг.

72. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-71, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

73. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-71, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

74. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-71, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

75. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-71, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

76. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-75, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

77. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 76, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

78. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 76, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

79. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-78, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.

80. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-79, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.

81. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-79, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.

82. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-79, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг.

83. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-79, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг.

84. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-83, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель.

85. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 84, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.

86. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 84, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

87. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 84, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель.

88. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 84, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель.

89. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-88, где рак представляет собой рак молочной железы.

90. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 89, где рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

91. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-88, где рак представляет собой рак шейки матки.

92. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 91, где субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

93. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92, где радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.

94. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 91, где субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.

95. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 91-94, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

96. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 91-95, где рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.

97. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 96, где рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

98. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 96 или 97, где рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

99. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 91-98, где рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

100. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-99, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

101. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-100, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

102. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-101, где 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.

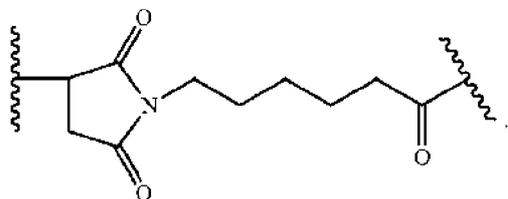
103. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-102, где антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

104. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-103, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

105. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 104, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

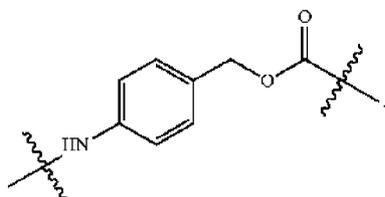
106. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 105, где расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



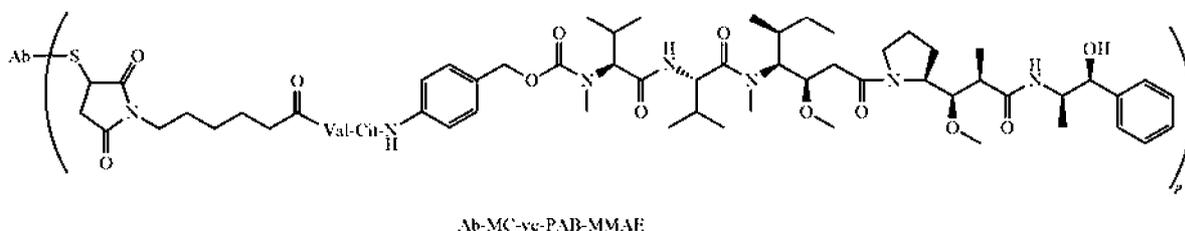
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



107. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 104-106, где линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

108. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 107, где 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.

109. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 108, где усредненное значение r в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

110. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-109, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

111. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-110, где путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

112. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-111, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

113. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-112, где антитело к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

114. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-113, где антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

115. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-114, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

116. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-115, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

117. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-115, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

118. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-115, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

119. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-118, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

120. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-118, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

121. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-120, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

122. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-121, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

123. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-122, где у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

124. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-122, где у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

125. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-122, где у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

126. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-125, где опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

127. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-126, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

128. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-127, где после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

129. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 128, где один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

130. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-129, где размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около

45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

131. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-130, где доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

132. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-131, где у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

133. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-132, где у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

134. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-133, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по

меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

135. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-134, 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.

136. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-135, 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.

137. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 135 или варианту осуществления 136, где одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

138. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 135-137, где одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

139. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 135-137, где одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

140. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 135 или варианту осуществления 136, где одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные

капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

141. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-140, где субъектом является человек.

142. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-141, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

143. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-142, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

144. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, причем лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

145. Применение согласно варианту осуществления 144, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, как, например, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг.

146. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-145, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

147. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-145, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

148. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-145, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

149. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-145, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

150. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-149, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

151. Применение согласно варианту осуществления 150, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

152. Применение согласно варианту осуществления 150, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

153. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-152, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.

154. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-153, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.

155. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-153, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.

156. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-153, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг.

157. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-153, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг.

158. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-157, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель.

159. Применение согласно варианту осуществления 158, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.

160. Применение согласно варианту осуществления 158, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

161. Применение согласно варианту осуществления 158, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель.

162. Применение согласно варианту осуществления 158, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель.

163. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-162, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

164. Применение согласно варианту осуществления 163, в котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

165. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-162, в котором рак представляет собой рак шейки матки.

166. Применение согласно варианту осуществления 165, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

167. Применение согласно варианту осуществления 166, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.

168. Применение согласно варианту осуществления 165, в котором субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.

169. Применение согласно любому из вариантов осуществления 165-168, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

170. Применение согласно любому из вариантов осуществления 165-169, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.

171. Применение согласно варианту осуществления 170, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

172. Применение согласно варианту осуществления 170 или 171, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

173. Применение согласно любому из вариантов осуществления 165-172, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

174. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-173, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

175. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-174, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

176. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-175, 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.

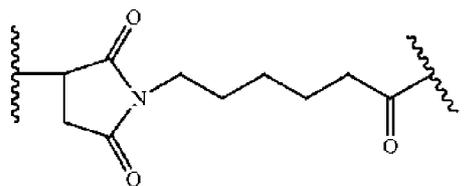
177. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-176, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

178. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-177, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

179. Применение согласно варианту осуществления 178, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

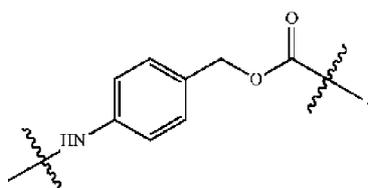
180. Применение согласно варианту осуществления 179, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

a) MC представляет собой:



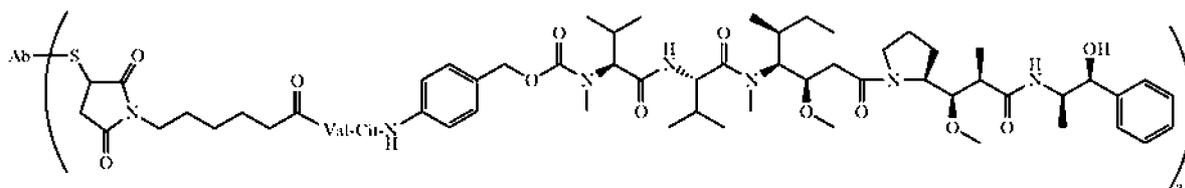
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) PAB представляет собой:



181. Применение согласно любому из вариантов осуществления 178-180, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

182. Применение согласно варианту осуществления 181, 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.

183. Применение согласно варианту осуществления 182, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

184. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-183, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

185. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-184, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

186. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-185, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

187. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-186, в котором антитело к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

188. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-187, в котором антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

189. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-188, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

190. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-189, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

191. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-189, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

192. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-189, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

193. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-192, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

194. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-192, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

195. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-194, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

196. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-195, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

197. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-196, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

198. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-196, в котором у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

199. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-196, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

200. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-199, в котором опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

201. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-200, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по

меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

202. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-201, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

203. Применение согласно варианту осуществления 202, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

204. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-203, в котором размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

205. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-204, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

206. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-205, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

207. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-206, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

208. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-207, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

209. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-208, 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.

210. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-209, 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.

211. Применение согласно варианту осуществления 209 или варианту осуществления 210, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию,

конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

212. Применение согласно любому из вариантов осуществления 209-211, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

213. Применение согласно любому из вариантов осуществления 209-211, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

214. Применение согласно варианту осуществления 209 или варианту осуществления 210, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

215. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-214, в котором субъектом является человек.

216. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-215, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

217. Применение согласно любому из вариантов осуществления 144-216, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

218. Набор, содержащий:

(а) дозировку антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

(b) дозировку конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT; и

(c) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитела и лекарственного средства в соответствии со способом согласно любому из вариантов осуществления 1-69 или конъюгата антитела и лекарственного средства в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения согласно любому из вариантов осуществления 70-143 в способе лечения рака у субъекта.

219. Набор согласно варианту осуществления 218, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой пембролизумаб.

220. Набор согласно варианту осуществления 219, где доза пембролизумаба составляет 200 мг.

221. Набор согласно любому из вариантов осуществления 218-220, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

222. Набор согласно варианту осуществления 221, где доза тизотумаб-ведотина составляет 1,3 мг/кг.

223. Набор согласно варианту осуществления 221, где доза тизотумаб-ведотина составляет 2,0 мг/кг.

224. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении рака у субъекта, где антитело к PD-1 предназначено для введения или подлежит введению в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

225. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, как, например, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг.

226. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-225, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

227. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-225, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

228. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-225, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

229. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-225, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

230. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-229, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

231. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 230, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

232. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 230, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

233. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-232, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.

234. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-232, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.

235. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-232, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.

236. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-232, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг.

237. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-232, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг.

238. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-237, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель.

239. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 238, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.

240. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 238, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

241. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 238, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель.

242. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 238, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель.

243. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-242, где рак представляет собой рак молочной железы.

244. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 243, где рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

245. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-242, где рак представляет собой рак шейки матки.

246. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 245, где субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

247. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 246, где радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.

248. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 245, где субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.

249. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 245-248, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

250. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 245-249, где рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.

251. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 250, где рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

252. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 250 или 251, где рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

253. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 245-252, где рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

254. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-253, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

255. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-254, где антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

256. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-255, 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.

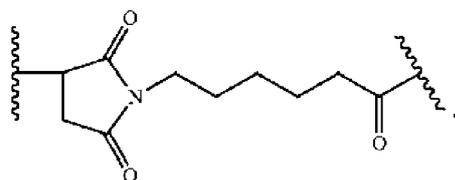
257. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-256, где антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

258. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-257, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

259. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 258, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

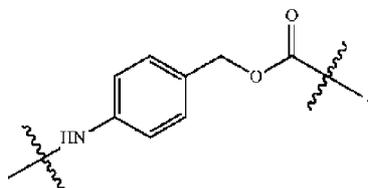
260. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 259, где расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

a) МС представляет собой:



b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

c) РАВ представляет собой:



261. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 258-260, где линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

269. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-268, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

270. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-269, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

271. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-269, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

272. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-269, где путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

273. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-272, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

274. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-272, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

275. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-274, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

276. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-275, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по

меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

277. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-276, где у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

278. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-276, где у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

279. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-276, где у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

280. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-279, где опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

281. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-280, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% T-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

282. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-281, где после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

283. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 282, где один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

284. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-283, где размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

285. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-284, где доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

286. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-285, где у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

287. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-286, где у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере

мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

288. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-287, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

289. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-288, 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.

290. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-289, 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.

291. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 289 или варианту осуществления 290, где одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

292. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 289-291, где одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

293. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 289-291, где одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

294. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 289 или варианту осуществления 290, где одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

295. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-294, где субъектом является человек.

296. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-295, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

297. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 224-296, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

298. Применение антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, причем лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибируют активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

299. Применение согласно варианту осуществления 298, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, как, например, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг.

300. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-299, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

301. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-299, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

302. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-299, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

303. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-299, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

304. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-303, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

305. Применение согласно варианту осуществления 304, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

306. Применение согласно варианту осуществления 304, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

307. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-306, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.

308. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-307, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.

309. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-307, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.

310. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-307, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг.

311. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-307, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг.

312. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-311, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель.

313. Применение согласно варианту осуществления 312, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.

314. Применение согласно варианту осуществления 312, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

315. Применение согласно варианту осуществления 312, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель.

316. Применение согласно варианту осуществления 312, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель.

317. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-316, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

318. Применение согласно варианту осуществления 317, в котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

319. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-316, в котором рак представляет собой рак шейки матки.

320. Применение согласно варианту осуществления 319, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

321. Применение согласно варианту осуществления 320, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.

322. Применение согласно варианту осуществления 319, в котором субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.

323. Применение согласно любому из вариантов осуществления 319-322, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

324. Применение согласно любому из вариантов осуществления 319-323, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.

325. Применение согласно варианту осуществления 324, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

326. Применение согласно варианту осуществления 324 или 325, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

327. Применение согласно любому из вариантов осуществления 319-326, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

328. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-327, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

329. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-328, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

330. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-329, 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.

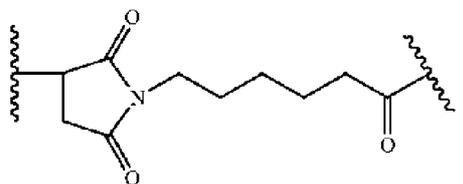
331. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-330, в котором антитело к ТГ конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

332. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-331, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к ТГ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином Е.

333. Применение согласно варианту осуществления 332, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

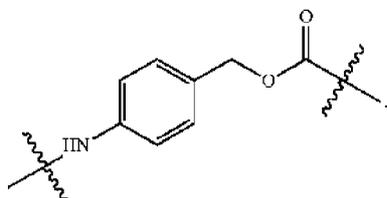
334. Применение согласно варианту осуществления 333, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



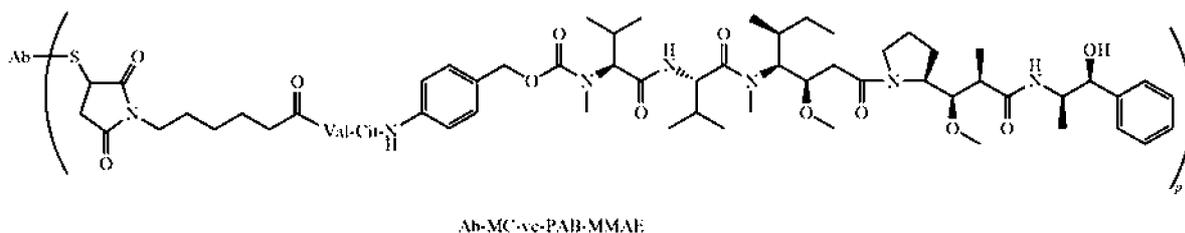
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



335. Применение согласно любому из вариантов осуществления 322-334, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента.

336. Применение согласно варианту осуществления 335, в котором линкер присоединен к ММАЕ, 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.

337. Применение согласно варианту осуществления 336, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

338. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-337, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

339. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-338, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

340. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-339, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

341. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-340, в котором антитело к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

342. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-341, в котором антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

343. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-342, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

344. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-343, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

345. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-343, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

346. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-343, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

347. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-346, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

348. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-346, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

349. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-348, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

350. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-349, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

351. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-350, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

352. Способ согласно любому из вариантов осуществления 298-350, в котором у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

353. Способ согласно любому из вариантов осуществления 298-350, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

354. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-353, в котором опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

355. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-354, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% Т-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

356. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-355, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

357. Применение согласно варианту осуществления 356, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

358. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-357, в котором размер опухоли, происходящей из рака, уменьшается по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

359. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-358, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

360. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-359, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

361. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-360, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

362. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-361, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около

три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

363. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-362, 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.

364. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-363, 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.

365. Применение согласно варианту осуществления 363 или варианту осуществления 364, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

366. Применение согласно любому из вариантов осуществления 363-365, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

367. Применение согласно любому из вариантов осуществления 363-365, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

368. Применение согласно варианту осуществления 363 или варианту осуществления 364, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

369. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-368, в котором субъектом является человек.

370. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-369, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

371. Применение согласно любому из вариантов осуществления 298-370, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

[0229] 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. MMAE обуславливает отличительные характеристики, ассоциированные с иммуногенной клеточной гибелью, в линии клеток рака шейки матки.

[0230] Иммуногенная клеточная гибель (ICD) является регулируемой программой клеточной гибелью, которая характеризуется продукцией и воздействием провоспалительных сигналов, что приводит к выработке иммунных ответов в отношении апоптических опухолевых клеток. ICD характеризуется следующим: 1) экспонирование белков-шаперонов эндоплазматического ретикулума (ER) на поверхности опухолевых клеток; 2) секреция АТФ; и 3) секреция HMGB1. Индукция ER-стресса является крайне важной для регуляции этих 3 процессов, и ее, как было показано, вызывают конъюгаты антитела и лекарственного средства (ADC), в которых конъюгированным лекарственным средством является MMAE.

[0231] Клетки HeLa, линию клеток рака шейки матки, культивировали в минимальной поддерживающей среде (MEM) с 10% FBS, 10 mM HEPES, 1 mM пируватом натрия, 2 mM L-глутамином, пенициллином (100 Ед/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл). Клетки HeLa обрабатывали 100 нМ MMAE в течение 16 часов и собирали в буфер для радиоиммунопреципитационного анализа (RIPA) для проведения вестерн-блот-анализа. Обработка MMAE приводила к фосфорилированию серин-треониновой протеинкиназы IRE1, что указывает на активацию ER-стресса. Серьезный ER-стресс является предпосылкой экспонирования профагоцитарных сигналов на поверхности опухолевых клеток, и на его наличие может указывать активация фосфорилированной IRE1 сигнального пути с участием JNK. Как продемонстрировано в настоящем документе,

обработка MMAE вызывала серьезный ER-стресс в результате фосфорилирования IRE1 и JNK (фиг. 1).

[0232] Обработка клеток HeLa MMAE приводила к дезинтеграции сети микротрубочек и последующему нарушению локализации ER. Клетки HeLa трансдуцировали бакуловирусом, кодирующим RFP-меченный тубулин (тубулин-RFP CellLight, ThermoFisher Scientific), и красили ER-связывающим красителем (ER-ID Green, Enzo Life Sciences). Клетки обрабатывали 100 нМ MMAE и визуализировали в динамике в присутствии MMAE. В пределах 2 часов стала заметна фрагментация и дезинтеграция сети микротрубочек, одновременно с распадом упорядоченной сети ER в перинуклеарной области (фиг. 2A и 2B). Конденсированный и характеризующийся нарушением локализации скелет ER указывает на серьезный ER-стресс в пределах 8 часов.

[0233] Индукция ICD также характеризуется секрецией АТФ и HMGB1. Внеклеточный АТФ служит сильным хемотаксическим сигналом, способствующим миграции иммунных клеток к месту локализации опухоли. После высвобождения внеклеточный HMGB1 передает сигнал через различные рецепторы провоспалительных молекул (TLR2, TLR4, RAGE) для активации антигенпредставляющих клеток, тем самым способствуя иммунной активности в пределах опухоли. Как продемонстрировано в настоящем документе, обработка клеток HeLa 100 нМ MMAE приводила к повышенной секреции АТФ и HMGB1 в течение 24 часов (фиг. 3A и 3B; ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$).

[0234] Хотя последовательность событий связывания ADC с антигенположительными клетками, расщепления и высвобождения нагрузки в виде MMAE и последующей клеточной гибели является основным механизмом функционирования тизотумаб-ведотина, каждый этап в рамках этого процесса может вызвать дополнительные и обособленные виды воздействия, которые могут внести вклад в общую противоопухолевую активность. Цитотоксическая нагрузка в виде MMAE, соединенная с тизотумаб-ведотином, обеспечивает разрушение микротрубочек, что обуславливает в результате стресс эндоплазматического ретикулума (ER), который стимулирует экспонирование активирующих иммунный ответ молекул, которые могут способствовать развитию Т-клеточного ответа. Эффект MMAE в отношении линии клеток рака шейки матки, как показано в этом примере, проявляется в индукции связанного с ER-стрессом сигнального пути и экспонировании активирующих иммунный ответ молекул. Следовательно, Т-клеточный ответ, который может возникнуть после гибели опухолевой клетки под действием тизотумаб-ведотина, может усилить эффект лечения ингибитором контрольной точки.

Пример 2. Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в ксенотрансплантатной модели у гуманизированных мышей.

[0235] 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. См. Breij EC *et al. Cancer Res.* 2014;74(4):1214-1226 и Chu AJ. *Int J Inflamm.* 2011;2011. doi: 10.4061/2011/367284.

[0236] Антитело к PD-1, пембролизумаб (KEYTRUDA®), представляет собой ингибитор контрольной точки, который является стандартной терапии отдельно или в комбинации с химиотерапевтическими препаратами при множестве показаний для лечения опухоли. Комбинацию тизотумаб-ведотина с антителом к PD-1, таким как пембролизумаб, оценивали в настоящем документе для лечения рака.

Материалы и способы

[0237] Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 оценивали у иммунодефицитных мышей NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG) (The Jackson Laboratory, артикул 005557), гуманизированных посредством приживления CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток человека (Jackson Laboratories, Сакраменто). Мышам подкожно инокулировали 5×10^6 клеток MDA-MB-231 (аденокарцинома молочной железы; Американская коллекция типовых культур (ATCC), номер по каталогу HTB-26) в 100 мкл забуференного фосфатом солевого раствора (PBS). Перед инокуляцией клетки культивировали в DMEM с высоким содержанием глюкозы и HEPES без L-глутамина (Lonza, номер по каталогу BE12-709F), 10% (об/об) донорской бычьей сывороткой с железом, Новая Зеландия (Thermo Fisher Scientific, DBSI, номер по каталогу 10371-029), 2 mM L-глутамином (Lonza, номер по каталогу BE17-605E), 1 mM Na-пируватом (Lonza, номер по каталогу BE13-115E), заменимыми аминокислотами для MEM (Life Technologies, номер по каталогу 11140) и 1% (об/об) пенициллином/стрептомицином (Lonza, номер по каталогу DE17-603E), в культуральных камерах CellSTACK (Corning, номер по каталогу 3313).

[0238] Размер опухоли определяли путем измерения с помощью штангенциркуля по меньшей мере два раза в неделю и объем опухоли рассчитывали как $0,52 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. В случае, когда размер опухолей достигал 100 мм^3 , мышей рандомизировали в 7 групп (8 мышей на группу обработки) исходя из когорты мышей и размера опухоли (таблица 1). Мышей обрабатывали тизотумаб-ведотином отдельно (1 мг/кг или 0,5 мг/кг), внутривенно, еженедельно в течение максимум пяти обработок или в комбинации с антителом к PD-1 (т. е. пембролизумабом, KEYTRUDA[®], концентрат 50 мг, Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США) или антителом к PD-1 отдельно. Первая доза антитела к PD-1 (т. е. пембролизумаба) составляла 10 мг/кг, далее 5 мг/кг каждые пять дней в течение максимум шести обработок. Мышам в контрольных группах вводили 1 мг/кг IgG1-антитела в качестве изотипического контроля или IgG1-антитела в качестве изотипического контроля, конъюгированного с MMAE, внутривенно, еженедельно в течение максимум пяти обработок (таблица 1). IgG1-антитело в качестве изотипического контроля представляет собой антитело b12, которое, как известно, связывается с gp120 ВИЧ-1. Мышей обследовали на предмет клинических признаков болезни по меньшей мере дважды в неделю. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых клетках (IVC), по пять мышей на одну клетку, и идентифицировали их по меткам на ушах.

Таблица 1. Дизайн клинического исследования.

Группа	Обработка	Дозирование (мг/кг)	День обработки	Путь введения	Число мышей
1	IgG1-контроль	1 мг/кг	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35, необязательно д. 42	IV	8
2	IgG1-MMAE-контроль	1 мг/кг	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35, необязательно д. 42	IV	8
3	ADC	1 мг/кг	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35, необязательно д. 42	IV	8
4	PD-1	Первая доза 10 мг/кг, далее 5 мг/кг	Q5D×6 (примерно д. 14, д. 19, д. 24, д. 29, д. 34, необязательно д. 39)	IP	8
5	ADC +	1 мг/кг +	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35,	IV	8

	PD-1	Первая доза 10 мг/кг, далее 5 мг/кг	необязательно д. 42 + Q5D×6 (примерно д. 14, д. 19, д. 24, д. 29, д. 34, необязательно д. 39)	IP	
6	ADC	0,5 мг/кг	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35, необязательно д. 42	IV	8
7	ADC + PD-1	0,5 мг/кг + Первая доза 10 мг/кг, далее 5 мг/кг	Примерно д. 14, д. 21, д. 28, д. 35, необязательно д. 42 + Q5D×6 (примерно д. 14, д. 19, д. 24, д. 29, д. 34, необязательно д. 39)	IV IP	8

IgG1-контроль обозначает IgG1-антитело b12, которое связывается с gp120 ВИЧ-1, и его применяли в качестве изотипического контроля IgG1; IgG1-ММАЕ-контроль обозначает IgG1-антитело b12, конъюгированное с ММАЕ; ADC обозначает антитело к ТF, конъюгированное с ММАЕ; и PD-1 обозначает антитело к PD-1; IV обозначает внутривенное введение; и IP обозначает внутрибрюшинное введение.

[0239] Чтобы определить, имелись ли статистически значимые различия между опухолевой массой в контрольных группах и группах обработки, опухолевую массу в группах обработки сравнивали с таковой в контрольных группах (например, получающих контрольное антитело (например, IgG1-контроль или антитело к PD-1) или конъюгат контрольного антитела и лекарственного средства (например, тизотумаб-ведотин или IgG1-ММАЕ)). Статистическое сравнение опухолевой массы осуществляли с применением критерия Манна-Уитни в последний день, когда все группы обработки являлись интактными. Анализ по методу Каплана-Мейера осуществляли с использованием объема опухоли ($> 500 \text{ мм}^3$).

Результаты

[0240] Обработка пембролизумабом отдельно обеспечивала лишь незначительное уменьшение опухолевой массы, как оценено по объему опухоли (фиг. 4А и 4В). Обработка тизотумаб-ведотином обеспечивала эффективное уменьшение опухолевой массы в дозе 0,5 мг/кг и в дозе 1,0 мг/кг (фиг. 4А и 4В). Комбинированная обработка

тизотумаб-ведотином и пембролизумабом обеспечивала усиленную индукцию регрессии опухоли (фиг. 4А и 4В).

Пример 3. Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в модели ксенотрансплантата от пациента у гуманизированных мышей.

[0241] Пембролизумаб тестировали у пациентов с раком шейки матки. Пембролизумаб в дозе 200 мг Q3W вводили 82 пациентам с ранее подергавшимся лечению распространенным раком шейки матки. Доля пациентов с объективным ответом составляла 12%. См. Schellens J.H.M, *et al.*, *J Clin Oncol*, 2017, 35. (Suppl.): abstr 5514. Комбинацию тизотумаб-ведотина с антителом к PD-1, таким как пембролизумаб, оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки.

Материалы и способы

[0242] Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаб-ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 оценивали в животной модели, как, например, у иммунодефицитных мышей NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl} (NSG) или иммунодефицитных мышей NOD-Prkdc^{em26Cd52} Il2rg^{em26Cd22} (NCG), гуманизированных посредством приживания CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток человека. Ксенотрансплантаты от пациентов (PDX) получают из образцов опухоли от пациентов с раком. Создание и определение характеристик PDX-модели осуществляли после первичной имплантации голым мышам. Ксенотрансплантаты опухоли перевивали примерно три-пять раз до тех пор, пока не устанавливался стабильный характер роста. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассаже у голых мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 4-5 мм и помещали в забуференный фосфатом солевой раствор (PBS) до момента подкожной имплантации. В этом эксперименте применяли PDX-модели рака шейки матки (модель ксенотрансплантата рака шейки матки CV1802 и CV2302 HUPRIME®; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли путем измерения с помощью штангенциркуля по меньшей мере два раза в неделю и объем опухоли рассчитывали как $0,52 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. В случае, когда объем достигал 150-250 мм³, мышей рандомизировали в 7 групп на модель (10 мышей на группу обработки) исходя из объема опухоли. Мышам делали внутривенные инъекции тизотумаб-ведотина отдельно (например, в двух уровнях дозы от 0,5 мг/кг до 4 мг/кг, еженедельно) или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом, KEYTRUDA®; в дозе от 5 до 15 мг/кг, каждые 5-7 дней) или антитела к PD-1 отдельно (например, пембролизумаба, KEYTRUDA®, в дозе от 5 до 15 мг/кг, каждые 5-7 дней). Согласно одному примеру, в случае, если применяли модель

ксенотрансплантата рака шейки матки CV2320 HUPRIME®, мышам делали внутривенные инъекции тизотумаб-ведотина отдельно в дозе 4 мг/кг или 2 мг/кг или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом) в первой дозе 10 мг/кг, далее в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней, до тех пор, пока не было достигнуто максимальное количество обработок (например, пять обработок). Модель ксенотрансплантата рака шейки матки CV2320 HUPRIME®, обработанная моноклональным антителом к PD-1 отдельно (*e.g.*, пембролизумаб), обеспечивалась в первой дозе 10 мг/кг, далее в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней до тех пор, пока не было достигнуто максимальное количество обработок (например, пять обработок). Согласно другому примеру, в случае, если применяли модель ксенотрансплантата рака шейки матки CV1802 HUPRIME®, мышам делали внутривенные инъекции тизотумаб-ведотина отдельно в дозе 1 мг/кг или 0,5 мг/кг или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом) в первой дозе 10 мг/кг, далее в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней, до тех пор, пока не было достигнуто максимальное количество обработок (например, пять обработок). Модель ксенотрансплантата рака шейки матки CV1802 HUPRIME®, обработанная моноклональным антителом к PD-1 отдельно (*e.g.*, пембролизумаб), обеспечивалась в первой дозе 10 мг/кг, далее в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней до тех пор, пока не было достигнуто максимальное количество обработок (например, пять обработок). Мышей обследовали на предмет клинических признаков болезни по меньшей мере дважды в неделю. Мышей содержали в индивидуально вентилируемых клетках (IVC), по пять мышей на одну клетку, и идентифицировали их по меткам на ушах.

[0243] Чтобы определить, имеются ли статистически значимые различия между показателями объема опухоли в контрольных группах и группах обработки, показатели объема опухоли в группах обработки сравнивали с таковыми в контрольных группах (например, получающих контрольное антитело (например, IgG1-контроль или антитело к PD-1) или конъюгат контрольного антитела и лекарственного средства (например, тизотумаб-ведотин или IgG1-MMAE)), с применением критерия Манна-Уитни в последний день, когда все группы обработки являлись интактными. Показатели объема опухоли у мышей, обработанных как тизотумаб-ведотином, так и антителом к PD-1, сравнивали с таковыми у мышей, обработанных либо контрольным антителом отдельно (например, IgG1-контролем или антителом к PD-1), либо конъюгатом контрольного антитела и лекарственного средства отдельно (например, тизотумаб-ведотином или IgG1-MMAE), и анализировали, например, с применением критерия Мантеля-Кокса с использованием графиков Каплана-Мейера.

Пример 4. Противоопухолевая активность тизотумаб-ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в модели сингенной опухоли.

[0244] Опухолевые клетки мыши трансфицировали плазмидными конструкциями, кодирующими тканевой фактор (TF) человека и sgRNA-направляемую нуклеазу Cas9 (sgRNA/Cas9), для получения линии клеток мыши, которая экспрессирует TF человека. С помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS) получали клональную популяцию опухолевых клеток мыши, которые стабильно экспрессируют TF человека, причем эти клетки впоследствии обрабатывали тизотумаб-ведотином в концентрации, составляющей от 1 мкг до 5 мкг на мл или 100 нМ MMAE в течение 4 дней. Для получения умирающих клеток для иммунизации обработанные опухолевые клетки мыши наслаивали на Histopaque и центрифугировали при 2000 g в течение 30 минут. Мертвые и умирающие клетки осаждались на дне слоя Histopaque, и жизнеспособность оценивали с помощью теста на вытеснение трипанового синего. Получали образец с примерно <20% живыми клетками, как измерено с помощью теста на вытеснение трипанового синего. Мгновенно замороженные опухолевые клетки получали путем погружения клеток в жидкий азот на 10 секунд с последующим помещением в воду 37°C до полного размораживания. Процесс замораживания в жидком азоте-размораживания повторяли 5 раз. Мертвые и умирающие опухолевые клетки, положительные по TF человека, ресуспендировали в забуференном фосфатом солевом растворе (PBS) и 2×10^6 клеток путем инъекции вводили в брюшную полость иммунокомпетентных мышей Balb/c. Через семь дней мыши получали вторую иммунизацию мертвыми и умирающими клетками, полученными аналогичным образом.

[0245] Спустя четырнадцать дней после иммунизации мертвыми и умирающими опухолевыми клетками, положительными по TF человека, мышам подкожно имплантировали 5×10^6 опухолевых клеток дикого типа и отслеживали рост опухоли. У мышей, иммунизированных опухолевыми клетками, убитыми с помощью тизотумаб-ведотина, или опухолевыми клетками, убитыми с помощью MMAE, наблюдали задержку роста опухоли и повышенную выживаемость. Поскольку эти эффекты имели место в отсутствие какого-либо вводимого терапевтического средства, введение клеток, убитых с помощью тизотумаб-ведотина или MMAE, было достаточным для формирования длительной защитной иммунологической памяти в отношении последующего прививания опухолевых клеток. Защитная иммунологическая память усиливалась при обработке этих мышей тизотумаб-ведотином в комбинации с антителом, которое связывается с PD-1 мыши. Такая комбинированная обработка обеспечивала увеличение числа мышей, которые излечиваются при последующем прививании опухоли.

Пример 5. Исследование II фазы для тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 при рецидивном после терапии первой линии раке шейки матки или раке шейки матки IVB стадии.

[0246] В исследовании I/II фазы была продемонстрирована устойчивая эффективность и контролируемый профиль безопасности для 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотина, вводимого субъектам с повторно проявившимся, рецидивным и/или метастатическим раком шейки матки (NCT02001623). Предварительные данные свидетельствуют о положительном профиле «польза/риск» для данной популяции с высокой неудовлетворенной потребностью. Необходимо дальнейшее изучение тизотумаб-ведотина в качестве монотерапии и в комбинации с иммунотерапией (например, антителом к PD-1) в более широкой когорте пациентов с раком шейки матки.

[0247] В настоящем документе оценивается эффективность, безопасность и переносимость 1,3 мг/кг или 2,0 мг/кг тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом, моноклональным антителом к PD-1, у субъектов с рецидивным после терапии первой линии раком шейки матки или раком шейки матки IVB стадии.

Способы

[0248] В этом открытом многоцентровом исследовании II фазы оценивается эффективность, безопасность и переносимость тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с антителом к PD-1, пембролизумабом, у субъектов с рецидивной после терапии первой линии или развившейся до IVB стадии плоскоклеточной, аденосквамозной карциномой или аденокарциномой шейки матки, которые являются невосприимчивыми к радикальному лечению с помощью хирургического вмешательства и/или радиационной терапии и которые не проходили предшествующую системную терапию их рецидивного заболевания или заболевания IVB стадии. Субъекты с рецидивным заболеванием, которые являются кандидатами на радикальную терапию посредством эвисцерации органов малого таза, не подходят для участия в исследовании.

[0249] Субъекты симметрично распределяются в одну из четырех групп лечения. Распределение проводят таким образом, чтобы свести к минимуму дисбаланс по статусу заболевания (метастатическое/рецидивное) и гистологии (плоскоклеточное/неплоскоклеточное). Подходящих для участия в исследовании субъектов лечат тизотумаб-ведотином 1,3 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотином 2,0 мг/кг Q3W, тизотумаб-ведотином 1,3 мг/кг Q3W + пембролизумаб 200 мг Q3W или тизотумаб-ведотином 2,0 мг/кг Q3W + пембролизумаб 200 мг Q3W. Курсы лечения проводят каждый 21 день (± 3 дня). Все компоненты лечения вводят внутривенно (IV). В исследование включены примерно 60 субъектов в возрасте ≥ 18 лет. Продолжительность исследования

составляет примерно 7 лет. Критерии включения и критерии исключения для субъектов, включенных в исследование, показаны в таблице 2.

Таблица 2. Перечень критериев включения и исключения.

<p>Критерии включения</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Должны иметься гистологические признаки рецидивной или развившейся до IVB стадии плоскоклеточной, аденосквамозной карциномы или аденокарциномы шейки матки, невосприимчивые к радикальному лечению с помощью хирургического вмешательства и/или радиационной терапии. • Должны были не проходить предшествующую системную терапию рецидивного заболевания или заболевания IVB стадии. <p><i>Примечание: субъекты исключаются, если они являются кандидатами на радикальную терапию посредством энтеростомии органов малого таза.</i></p> <p><i>Примечание: химиотерапия, применяемая в качестве адъювантной или неадъювантной или в комбинации с радиационной терапией, не считается предшествующей системной терапией.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Должны наблюдаться измеряемые проявления болезни на исходном уровне согласно RECIST v1.1. <p><i>Примечание: очаги поражения, находящиеся в ранее облученной области, считаются измеряемыми, если в таких очагах поражения было продемонстрировано прогрессирование.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 18 лет в день подписания информированного согласия. • Приемлемая функция почек: рассчитанная (по Кокрофту-Голту) скорость клубочковой фильтрации (GFR)
----------------------------------	--

	<p>> 50 мл/мин.</p> <ul style="list-style-type: none">• Приемлемая функция печени:<ul style="list-style-type: none">○ Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаратаминотрансфераза (AST) $\leq 2,5 \times$ выше верхней границы нормального диапазона (ULN) (если присутствуют опухоль печени/метастазы в печень, то допускается $\leq 5 \times$ ULN);○ Билирубин $\leq 1,5 \times$ ULN, кроме тех случаев, когда прямой билирубин \leq институционального ULN, за исключением показателей у субъектов, у которых был диагностирован синдром Жильбера, прямой билирубин $\leq 2 \times$ ULN.• Приемлемая гематологическая картина:<ul style="list-style-type: none">○ Гемоглобин $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл).*○ Абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥ 1500/мкл ($1,5 \times 10^9$/л).○ Число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л.<p><i>*Приемлемая гематологическая картина должна быть соответствующей без учета эритропоэтина и без переливания эритроцитарной массы (pRBC) в пределах последних 2 недель.</i></p>• Приемлемая картина свертывания крови:<ul style="list-style-type: none">○ Для субъектов, не проходящих антикоагулянтную терапию:<ul style="list-style-type: none">- Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,25 \times$ ULN.- Международное нормализованное отношение (INR) $\leq 1,2$.○ Для субъектов, проходящих антикоагулянтную терапию:<ul style="list-style-type: none">- aPTT $\leq 1,25 \times$ ULN- INR: (1) субъекты, проходящие антикоагулянтную
--	---

терапию, для которых требуются лабораторные исследования для титрования дозы (варфарина или других связанных с метаболизмом витамина К антикоагулянтных средств), должны получать стабильную дозу (без активного титрования) по меньшей мере 4 недели до первой запланированной дозы тизотумаб-ведотина, и для пригодности к участию в исследовании у них должно наблюдаться $INR \leq 2,5$. (2) У получающих антикоагулянты субъектов, для которых не требуются лабораторные исследования для титрования дозы, должно наблюдаться $INR \leq 1,2$, и они не должны обязательно получать стабильную дозу в течение ≥ 4 недель до первой запланированной дозы IMP.

- Одновременное применение в профилактических целях ацетилсалициловой кислоты (ASA, например, аспирин) запрещено пациентам, получающим любой тип антикоагулянтной терапии.

- Функциональный статус 0 или 1 по шкале Восточной Объединенной Онкологической группы (ECOG).
- Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев.
- Субъект женского пола подходит для участия в исследовании, если она не беременна, не кормящая грудью, или не планирует зачать ребенка, или не планирует сдать яйцеклетки для искусственного оплодотворения в пределах предполагаемой продолжительности исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения в рамках исследования, и применяется по меньшей мере одно из следующих условий:
 - Не является женщиной репродуктивного возраста (WOCBP)
- WOCBP должна быть согласна на применение соответствующих требованиям средств контрацепции в

	<p>процессе и через 6 месяцев после последнего введения дозы исследуемого препарата. Соответствующие требованиям средства контрацепции для женщин определяются как высокоэффективные способы контрацепции. В странах, где требуется применение двух высокоэффективных способов контрацепции, это будет критерием включения.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Должны предоставить свежий образец из очага поражения, ранее не облученного. Субъекты, в случае которых свежие образцы не могут быть получены (например, опухоль недоступна или ввиду опасений по поводу безопасности), могут предоставить архивный образец вместо свежей ткани. <p><i>Примечание: полученные с помощью тонкоигольной биопсии образцы не являются приемлемыми.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Должны восстановиться после всех АЕ, обусловленных предшествующими терапевтическими препаратами, до ≤ 1 степени. Субъекты с невропатией или алопецией ≤ 2 степени подходят для участия в исследовании. • Должны быть готовы и способны придерживаться запретов и ограничений, указанных в этом протоколе. • После получения устной и письменной информации об исследовании субъекты должны предоставить подписанную форму информированного согласия перед осуществлением какой-либо связанной с исследованием деятельности.
<p>Критерии исключения</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Клинически значимый двусторонний гидронефроз, течение которого не может быть облегчено с помощью мочеточниковых стентов или чрескожного дренажа. • Наблюдаются клинические признаки или симптомы непроходимости кишечника и требуется парентеральное введение жидкости и/или питание. • 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 8 недель до включения в исследование.

- Офтальмология: Активное заболевание оболочек глаза в начале исследования. Субъекты с наличием в анамнезе рубцового конъюнктивита или синдрома Стивенса — Джонсона не подходят для участия в исследовании.
- Наблюдается активное аутоиммунное заболевание, для которого требовалось системное лечение в течение последних 2 лет (т. е. с применением средств, модифицирующих течение заболевания, кортикостероидов или иммуносупрессорных лекарственных средств). Заместительная терапия (например, заместительная терапия тироксином, инсулином или физиологическим кортикостероидом при недостаточности коры надпочечников или гипопитарной недостаточности) не считается формой системного лечения и является допустимой.
- Сердечно-сосудистая система: Клинически значимое заболевание сердечно-сосудистой системы, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда за 6 месяцев до скрининга; наличие в анамнезе случаев хронической сердечной недостаточности (III или IV стадии согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), наличие в анамнезе случаев сниженной фракции 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

	<p>пучка Гиса) или неполную блокаду левой ножки пучка Гиса.</p> <ul style="list-style-type: none">• Текущий или присутствующий в анамнезе (неинфекционный) пневмонит, для которого требовались стероиды, или имеется текущий пневмонит.• Другие формы рака: 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 рака с полным ответом (CR) продолжительностью > 5 лет.• Известные активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит. Субъекты с ранее подвергавшимися лечению метастазами в головной мозг могут принимать участие при условии, что они являются рентгенологически стабильными (т. е. нет данных о прогрессировании) в течение по меньшей мере 28 дней при повторной диагностической визуализации (следует отметить, что повторная диагностическая визуализация должна осуществляться в ходе скрининга в рамках исследования), субъекты должны быть клинически стабильными и не должны нуждаться в лечении с использованием стероидов в пределах по меньшей мере 14 дней до первой дозы исследуемого препарата.• Предшествующая терапия:<ul style="list-style-type: none">○ Любое предшествующее лечение лекарственными средствами на основе ММАЕ.○ Проходил предшествующее парааортальное облучение.○ Предшествующая лучевая терапия (за исключением парааортального облучения) в пределах 2 недель (14 дней) до начала исследуемого лечения. Субъекты должны восстановиться после всех связанных с
--	--

	<p>облучением токсических эффектов, не нуждаются в применении кортикостероидов и у них не наблюдался лучевой пневмонит. 1-Недельный период вымывания разрешается в случае паллиативного облучения (≤ 2 недель лучевой терапии) при заболевании, не связанном с ЦНС.</p> <ul style="list-style-type: none">○ Проходил предшествующую системную противораковую терапию, включая экспериментальные средства, в пределах 4 недель (28 дней) до первой дозы исследуемого препарата.○ Проходил предшествующую терапию с использованием средства, связывающегося с PD-1, PD-L1 или PD-L2, или с использованием средства, направленного на другой стимулирующий или коингибирующий T-клеточный рецептор (например, CTLA-4, OX40, CD137), и прекратил лечение из-за представляющих особый интерес АЕ (АЕСI) 3 степени или выше.● Хирургическое вмешательство/процедуры: радикальная хирургия в пределах 4 недель (28 дней) или малая хирургия в пределах 7 дней до первой дозы исследуемого препарата. Субъекты должны надлежащим образом восстановиться после эффектов токсичности и/или осложнений от вмешательства перед началом исследуемого лечения. Субъекты, у которых была запланирована радикальная хирургия в ходе периода лечения, также должны быть исключены из исследования.● У субъекта диагностирован иммунодефицит или он проходит системную терапию стероидами (преднизон или эквивалент в дозе, превышающей 10 мг ежедневно) или любую другую форму иммуносупрессорной терапии в пределах 7 дней до первой дозы исследуемого препарата.● Получал живую вакцину в пределах 30 дней до первой дозы исследуемого препарата. Примеры живых вакцин включают
--	--

без ограничения следующее: вакцину против кори, эпидемического паротита, краснухи, вируса варицелла-зостер (ветряная оспа), желтой лихорадки, бешенства, вакцину на основе бациллы Кальмета-Герена и тифозную вакцину. Вакцины от сезонного гриппа для инъекций обычно представляют собой вакцины на основе убитого вируса и являются допустимыми; однако интраназальные вакцины от сезонного гриппа (например, FluMist®) представляют собой живые аттенуированные вакцины и не являются допустимыми.

- Участвует в настоящее время или участвовал в исследовании экспериментального средства или применял экспериментальное изделие в пределах 4 недель до первой дозы исследуемого препарата.

***Примечание:** субъекты, которые вступили в фазу последующего наблюдения в рамках экспериментального исследования, могут участвовать при условии, что после последней дозы предшествующего экспериментального средства прошло 4 недели.*

- Другое: продолжающееся значимое неконтролируемое медицинское состояние; клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, для которой требуется IV или пероральное (PO) лечение противомикробными препаратами, заканчивающаяся менее чем за 7 дней до первого введения исследуемого препарата;
- Известная из анамнеза инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Тестирование на ВИЧ не требуется, если только это не предписано местными органами здравоохранения.
- Известный из анамнеза гепатит В (определено как реактивный по поверхностному антигену гепатита В [HBsAg]) или известная активная инфекция, вызванная

	<p>вирусом гепатита С (определено как выявленная РНК HCV [качественное]).</p> <p><i>Примечание: тестирование на гепатит В и гепатит С не требуется, если только это не предписано местными органами здравоохранения.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Имеются известные случаи аллергии, серьезной гиперчувствительности (≥ 3 степени) или непереносимости тизотумаба-ведотина, пембролизумаба или их вспомогательных веществ. • Имеются в анамнезе или в настоящее время данные о любом состоянии, терапии или отклонении лабораторных показателей от нормы, которые могут исказить результаты исследования, помешать участию субъекта на протяжении всего периода исследования, или участие в исследовании не будет максимально соответствовать интересам субъекта, по мнению исследователя, проводящего лечение. • Имеются известные психические расстройства или расстройства, вызванные злоупотреблением наркотических веществ, которые будут мешать выполнять требования в рамках исследования. • WOCBP с положительным результатом теста на беременность (например, в пределах 72 часов) до начала лечения. Если результат анализа мочи положительный или не может быть подтвержден как отрицательный, потребуется серологический тест на беременность. Субъекты в периоде постменопаузы или прошедшие необратимую стерилизацию могут считаться не обладающими репродуктивным потенциалом.
--	---

[0250] 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 рассчитанной для субъекта дозой. Внутривенную инфузию завершают в пределах 24 часов после восстановления флакона с тизотумаб-ведотином. Для внутривенной инфузии применяют 0,2 мкм встроенный фильтр. Из подготовленного инфузионного мешка вводят весь 100 мл объем. «Мертвый объем» не предусматривается. Инъекционный раствор пембролизумаба (KEYTRUDA®) представляет собой стерильный, не содержащий консервантов прозрачный или слегка опалесцирующий, от бесцветного до слегка желтого цвета раствор, который требует разведения для внутривенной инфузии. Каждый флакон содержит 100 мг пембролизумаба в 4 мл раствора. Каждый 1 мл раствора содержит 25 мг пембролизумаба и составлен в: L-гистидине (1,55 мг), полисорбате 80 (0,2 мг), сахарозе (70 мг) и воде для инъекций, USP. Доза пембролизумаба для введения субъекту рассчитывается в исследовательском центре.

[0251] Цели и конечные точки описаны в таблице 3. Субъектов лечат до момента наступления прогрессирования заболевания, токсичности или отзыва согласия. В случае субъектов, участвующих в исследовании в группе лечения, получающей тизотумаб-ведотин в комбинации с пембролизумабом, лечение пембролизумабом прекращают после того, как субъект завершит 35 приемов (примерно 2 года) пембролизумаба. Лечение пембролизумабом также может быть прекращено, если у субъекта будет достигнут подтвержденный полный ответ (CR) и его лечили на протяжении по меньшей мере 8 циклов (≥ 24 недели), и субъект получил по меньшей мере 2 дозы пембролизумаба после даты, когда был засвидетельствован начальный CR. Субъекты могут продолжать получать монотерапию тизотумаб-ведотином после прекращения применения пембролизумаба, если у субъекта была достигнута стабилизация заболевания (SD) или лучший статус.

[0252] Диагностическую визуализацию осуществляют каждые 6 недель в течение 32 недель, а затем каждые 12 недель, начиная с даты введения первой дозы. Диагностическую визуализацию в период исследования продолжают до тех пор, пока у субъекта не начнет наблюдаться рентгенологическое прогрессирование заболевания, пока не начнется новая противораковая терапия, до момента отзыва согласия или смерти субъекта. Ответ опухоли анализируют в трех моментах времени: оценка отсутствия эффективности, оценка ранней эффективности и оценка первичной эффективности.

Таблица 3. Цели и конечные точки

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
Первичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить противоопухолевую 	<ul style="list-style-type: none"> Доля пациентов с объективным

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
<p>эффективность тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом.</p>	<p>ответом (ORR) определяется согласно критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST) v1.1.</p>
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> Оценить безопасность и переносимость тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом. 	<ul style="list-style-type: none"> Частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений (AE) и оценка лабораторных показателей по безопасности.
<ul style="list-style-type: none"> Оценить длительность действия тизотумаб-ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом. 	<ul style="list-style-type: none"> Продолжительность ответа (DOR) согласно RECIST v1.1. Время до развития ответа (TTR) согласно RECIST v1.1.
<ul style="list-style-type: none"> Оценить клинический ответ при применении тизотумаба отдельно или в комбинации с пембролизумабом. 	<ul style="list-style-type: none"> Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST v 1.1. Общая выживаемость (OS).
<ul style="list-style-type: none"> Оценить фармакокинетические показатели (PK) и иммуногенность тизотумаб-ведотина отдельно и в комбинации с пембролизумабом. 	<ul style="list-style-type: none"> ТПК и антитела к лекарственному средству (ADA), ассоциированные с тизотумаб-ведотином отдельно и в комбинации с пембролизумабом.
Поисковые	
<ul style="list-style-type: none"> Изучить взаимосвязь между биомаркерами и клиническим ответом. Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры. 	<ul style="list-style-type: none"> Экспрессия TF и PD-L1 в биоптатах опухолей, циркулирующий TF, протеомные анализы и геномные сигнатуры. Циркулирующий тканевой фактор (TF) и протеомные анализы.

[0253] Для субъектов, у которых наблюдается непереносимость в рамках определенной протоколом схемы введения доз, разрешаются снижения доз тизотумаб-ведотина, чтобы субъект смог продолжить лечение тизотумаб-ведотином отдельно или в комбинации с пембролизумабом (таблица 4).

Таблица 4. Схема модификации доз для тизотумаб-ведотина.

Текущая доза тизотумаб-ведотина	Сниженная доза тизотумаб-ведотина
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг*

* Разрешается не более 2 снижений доз тизотумаб-ведотина. Если АЕ проявляется повторно после второго снижения дозы тизотумаб-ведотина, субъект должен окончательно прекратить исследуемое лечение.

[0254] Доза пембролизумаба нельзя снижать, но можно удерживать. АЕ, ассоциированные с воздействием пембролизумаба, могут иметь иммунологическую этиологию. Связанные с иммунитетом АЕ (igAE) могут возникать сразу после первой дозы или спустя несколько месяцев после последней дозы в рамках лечения пембролизумабом и могут затрагивать более чем одну систему организма одновременно. Согласно имеющимся данным клинических исследований, большинство igAE были обратимы, и их можно было устранить с помощью прерывания применения пембролизумаба, введения кортикостероидов и/или другой поддерживающей терапии. В зависимости от тяжести igAE, следует приостановить или окончательно прекратить применение пембролизумаба и ввести кортикостероиды. Рекомендации по модификации дозы и устранению токсичности для igAE, ассоциированных с пембролизумабом, представлены в таблице 5. Постепенное снижение дозы кортикостероидов следует начинать после улучшения АЕ до 1 степени или менее и продолжать постепенное снижение дозы в течение по меньшей мере 4 недель. В ситуациях, когда применение пембролизумаба и тизотумаб-ведотина приостановлено, применение пембролизумаба можно возобновить после снижения АЕ до 1 или 0 степени и завершения постепенного снижения дозы кортикостероидов. Применение тизотумаб-ведотина можно возобновить после снижения АЕ до 1 или 0 степени. Применение пембролизумаба и тизотумаб-ведотина следует окончательно прекратить, если АЕ не исчезает в пределах 12 недель после последней дозы, или если дозы кортикостероидов не могут быть снижены до ≤ 10 мг преднизона или эквивалента в сутки в пределах 12 недель. Применение пембролизумаба следует прекратить в случае любого рецидивного igAE ≥ 3 степени, который проявился повторно. В случае серьезных и представляющих угрозу для жизни связанных с иммунитетом нежелательных явлений (igAE), сперва следует начать IV введение кортикостероида, а потом применять пероральный стероид. Если igAE нельзя контролировать с помощью кортикостероидов, следует начинать другое иммуносупрессорное лечение.

Таблица 5. Рекомендации по модификации дозы и устранению токсичности для irAE, ассоциированных с пембролизумабом в комбинации с тизотумаб-ведотином в группе лечения.

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Устранение irAE с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
Пневмонит	2 степени	Приостановить	Приостановить	Вводить кортикостероиды	Наблюдать за субъектами в отношении признаков и симптомов пневмонита Провести оценку у субъектов с подозрением на пневмонит с помощью рентгенографии и начать лечение кортикостероидами Добавить профилактические антибиотики против оппортунистических инфекций
	3 или 4 степени или рецидивное ≥ 2 степени	Окончательно прекратить	Приостановить	(начальная доза преднизона или эквивалента 1-2 мг/кг), с последующим постепенным снижением дозы	
Диарея/колит	2 или 3 степени	Приостановить	Приостановить	Вводить кортикостероиды (начальная доза	Наблюдать за субъектами в отношении

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тивозумаб-ведотина	Устранение irАЕ с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
	4 степени	Окончательно прекратить	Приостановить ²	преднизона или эквивалента 1-2 мг/кг), с последующим постепенным снижением дозы	<p>признаков и симптомов энтероколита (т. е. диареи, боли в животе, наличия крови или слизи в стуле, с лихорадкой или без нее) и перфорации стенки кишечника (т. е. перитонеальных признаков и кишечной непроходимости).</p> <p>В случае субъектов с диареей ≥ 2 степени с подозрением на колит следует рассмотреть возможность консультации гастроэнтеролога и проведения эндоскопии, чтобы исключить колит.</p> <p>Пациентам с диареей/колитом следует рекомендовать пить</p>

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тивозумаб-ведотина	Устранение irАЕ с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
					обильное количество прозрачной жидкости. Если пероральный прием достаточного количества жидкости невозможен, жидкость и электролиты следует восполнить посредством IV инфузии.
Повышение AST/ALT или повышенный билирубин	2 степени	Приостановить	Приостановить	Вводить кортикостероиды (начальная доза преднизона или эквивалента 0,5-1 мг/кг), с последующим постепенным снижением дозы	Вести наблюдение с помощью печеночных проб (рекомендуется еженедельно или чаще, пока уровень ферментов печени не вернется к исходному уровню или не станет стабильным)
	3 или 4 степени	Окончательно прекратить	Приостановить ²	Вводить кортикостероиды (начальная доза преднизона или эквивалента 1-2 мг/кг), с последующим постепенным	

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тивозумаб-ведотина	Устранение irAE с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
				снижением дозы	
Сахарный диабет 1 типа (T1DM) или гипергликемия	Впервые возникший T1DM или Гипергликемия 3 или 4 степени, ассоциированная с признаками β-клеточной недостаточности	Приостановить ³	Приостановить	Начать заместительную терапию инсулином для субъектов с T1DM Вводить гипогликемическое средство субъектам с гипергликемией	Наблюдать за субъектами в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета.
Гипофизит	2 степени	Приостановить	Приостановить	Вводить кортикостероиды и начать заместительную гормональную терапию по клиническим показаниям.	Вести наблюдение в отношении признаков и симптомов гипофизита (включая гипопитуитаризм и недостаточность коры надпочечников).
	3 или 4 степени	Приостановить или окончательно прекратить ³	Приостановить ³		
Гипертиреоз	2 степени	Продолжать	Продолжать	Лечить с помощью неселективных бета-адреноблокаторов (например, пропранолола) или тиамидов, в зависимости от	Вести наблюдение в отношении признаков и симптомов нарушений со стороны щитовидной железы.
	3 или 4 степени	Приостановить или окончательно прекратить ³	Приостановить ³		

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тембролизумаба	Меры, принятые в отношении тивотумаб-ведотина	Устранение irАЕ с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
				ситуации	
Гипотиреоз	2-4 степени	Продолжать	Продолжать	Начать применение гормонов, замещающих нехватку гормонов щитовидной железы (например, левотироксина или лиотиронина), в соответствии со стандартным лечением	Вести наблюдение в отношении признаков и симптомов нарушений со стороны щитовидной железы.
Нефрит и почечная дисфункция	2 степени	Приостановить	Приостановить	Вводить кортикостероиды (преднизон 1-2 мг/кг или эквивалент), с последующим постепенным снижением дозы.	Вести наблюдение в отношении изменений функции почек
	3 или 4 степени	Окончательно прекратить	Приостановить ²		
Миокардит	1 или 2 степени	Приостановить	Приостановить	В зависимости от тяжести АЕ, вводить кортикостероиды	Обеспечить адекватную оценку для подтверждения этиологии и/или исключения других причин
	3 или 4 степени	Окончательно прекратить	Приостановить ²		
Все другие связанные с	Непереносимые/устойчивые, 2	Приостановить	Приостановить	В зависимости от типа и тяжести АЕ,	Обеспечить адекватную оценку

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Устранение irАЕ с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
иммунитетом АЕ	степени			вводить кортикостероиды	для подтверждения этиологии и/или исключения других причин
	3 степени	Приостановить или прекратить в зависимости от типа явления. Явления, в случае которых требуется прекращение лечения, включают без ограничения: синдром Гийена-Барре, энцефалит	Приостановить ²		
	4 степени или рецидивное 3 степени	Окончательно прекратить	Окончательно прекратить		

Примечание: Приостановка или окончательное прекращение применения пембролизумаба и тизотумаб-ведотина остаются на усмотрение исследователя или лечащего врача.

¹ В случае пневмонита 3 степени монотерапию тизотумаб-ведотином можно продолжить после консультации со спонсором, если явление улучшается до 1 или 0 степени в пределах 12 недель после последней дозы. Если пневмонит проявляется повторно, применение тизотумаб-ведотина необходимо немедленно прекратить. В случае пневмонита 4 степени, применение тизотумаб-ведотина необходимо немедленно прекратить.

² Применение тизотумаб-ведотина следует приостановить до установления этиологии. Если явление 3 степени явно не связано с тизотумаб-ведотином и если явление улучшается до 1 или 0 степени в пределах 12 недель после последней дозы, после консультации со спонсором монотерапию тизотумабом можно продолжить. Если явление ≥ 3 степени проявляется повторно, применение тизотумаб-ведотина необходимо немедленно прекратить. В случае явлений 4 степени применение тизотумаб-ведотина следует немедленно прекратить.

Связанные с иммунитетом АЕ	Степень токсичности или связанные с ней состояния (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Устранение irAE с помощью кортикостероида и/или других терапевтических препаратов	Мониторинг и последующее наблюдение
----------------------------	--	---	---	---	-------------------------------------

³В случае субъектов со связанной с иммунитетом эндокринопатией 3 или 4 степени, при которой требуется приостановить применение пембролизумаба и тизотумаб-ведотина, применение пембролизумаба и тизотумаб-ведотина можно возобновить, когда АЕ улучшится до ≤ 2 степени и обеспечится контроль с помощью заместительной гормональной терапии или обеспечится достижение метаболического контроля (в случае сахарного диабета 1 типа [T1DM]).

[0255] В обсуждаемом выше исследовании фазы IIa в ходе лечения тизотумаб-ведотином отдельно были идентифицированы три представляющих особый интерес нежелательных явления: 1) офтальмологические нежелательные явления; 2) нежелательные явления в виде периферической невропатии; и 3) нежелательные явления в виде кровотечения. Для офтальмологических АЕ: в связи с лечением тизотумаб-ведотином часто регистрировали АЕ в виде конъюнктивита 1-2 степени. Реализация комплексного плана по смягчению последствий и профилактических мер существенно снижала как частоту, так и тяжесть офтальмологических нежелательных явлений. В данном исследовании с целью предупреждения офтальмологических АЕ все субъекты в обеих группах лечения (т. е. тизотумаб-ведотин отдельно или в комбинации с пембролизумабом) должны придерживаться следующих рекомендаций по медикаментозной подготовке из соображений безопасности для глаз: 1) применять смазывающие глазные капли без консервантов в ходе всей фазы лечения в рамках исследования (т. е. начиная с первой дозы тизотумаб-ведотина до визита последующего наблюдения для оценки безопасности). Смазывающие глазные капли следует вводить в соответствии с инструкцией по применению продукта; 2) рекомендуется не носить контактные линзы во время лечения тизотумаб-ведотином начиная с первой дозы до визита последующего наблюдения для оценки безопасности; 3) 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; 4) 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 субъект не переносит сосудосуживающие средства для глаз из-за нежелательных реакций, дальнейшее лечение ими может быть прервано; и 5) назначается применение содержащих стероиды глазных капель (глазные капли на основе дексаметазона 0,1% или их эквивалент) в течение первых 3 дней каждого цикла лечения (т. е. первую каплю следует давать перед началом инфузии тизотумаб-ведотина; после этого продолжать лечение в течение 72 часов). Содержащие стероиды глазные капли следует вводить по 1 капле в каждый глаз, 3 раза ежедневно, в течение 3 дней, или применять в соответствии с инструкцией по применению продукта. Рекомендации по лечению офтальмологических АЕ показаны в таблице 6.

Таблица 6. Рекомендации по модификации дозы и устранению токсичности для офтальмологических нежелательных явлений.

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Конъюнктивит			
Конъюнктивит ст. 1	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не будет устранено Продолжать применение тизотумаб-ведотина при том же уровне дозы	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы местных содержащих стероиды капель без консервантов.
Конъюнктивит ст. 2 1-й случай	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не улучшится до \leq ст. 1 Продолжать применение тизотумаб-ведотина при том же уровне	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
	дозы		профилактическим
Конъюнктивит ст. 2 ≥ 2-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина: - Если явление улучшается до исходного уровня за 6 недель (начиная с даты возникновения 2-го случая явления 2 степени), снизить следующую дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4. - Если явление не улучшается до исходного уровня за 6 недель, окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина.	Продолжать	антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол, до того момента, когда местный офтальмолог сочтет это необходимым.
Конъюнктивит ≥ ст. 2 3-й случай	Окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина.	Продолжать	
Конъюнктивит ≥ ст. 3	Окончательно прекратить применение	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор,	

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
	тизотумаб-ведотина	пока явление не улучшится до \leq ст. 1. Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать применение пембролизумаба.	
Кератит			
Кератит \leq ст. 2 1-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина до тех пор, пока явление не улучшится до \leq ст. 1 Снизить дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4.	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким
Кератит \leq ст. 2 2-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина до тех пор, пока явление не улучшится до \leq ст. 1 Снова снизить дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4.	Продолжать	как хлорамфеникол, до того момента, когда местный офтальмолог сочтет это необходимым.

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Кератит \leq ст. 2 3-й случай	Окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина	Продолжать	
Кератит \geq ст. 3	Окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не улучшится до \leq ст. 1	
Манипуляции в отношении изъязвления конъюнктивы и флуоресцирующих пятен по результатам офтальмологического обследования должны быть следующими			
Любой степени 1-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина до тех пор, пока явление не будет устранено Снизить дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4.	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим
Любой степени \geq 2-й случай	Если после снижения дозы симптомы не стабилизируются/не наблюдается улучшение, субъект должен окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина.	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не улучшится до \leq ст. 1. Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать	антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол, до того момента, когда местный офтальмолог сочтет это необходимым.

Нежелательное явление и степень токсичности (CTCAE v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
		применение пембролизумаба.	
Манипуляции в отношении симблефарона должны быть следующими			
Любой степени	Окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не улучшится до 0 или 1 степени. Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать применение пембролизумаба.	Немедленно проконсультироваться с местным офтальмологом.
Все другие типы офтальмологической токсичности			

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Все другие типы офтальмологической токсичности 1 степени	Сделать перерыв во введении дозы до тех пор, пока явление не будет устранено. Продолжать применение тизотумаб-ведотина при том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждые два часа) местных содержащих стероиды капель без консервантов в сочетании с профилактическим антибиотиком без консервантов, таким как хлорамфеникол, до того момента, когда местный офтальмолог сочтет это необходимым.
Все другие типы офтальмологической токсичности 2 степени 1-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина до тех пор, пока явление не будет устранено. Снизить дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4.	Продолжать.	
Все другие типы офтальмологической токсичности 2 степени 2-й случай	Сделать перерыв во введении дозы тизотумаб-ведотина: - Если явление улучшилось до исходного уровня за	Продолжать.	

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб-ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
	6 недель, снизить следующую дозу тизотумаб-ведотина в соответствии с таблицей 4. - Если явление не улучшается до исходного уровня за 6 недель, окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина.		
Все другие типы офтальмологической токсичности 2 степени 3-й случай	Окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина.	Продолжать.	Немедленно проконсультироваться с местным офтальмологом.

Ст. = степень

[0256] 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 на основе платины и таксана, а также ADC на основе ММАЕ, и регистрируется примерно у 35% субъектов, которые проходили лечение тизотумаб-ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к 1-2 степени тяжести; однако периферическая невропатия является ведущей причиной окончательного прекращения лечения тизотумаб-ведотином. Для контроля частоты возникновения и тяжести периферической невропатии, наблюдаемой у субъектов, которых лечат тизотумаб-ведотином, вводят в действие план по смягчению последствий, включая снижение дозы (см. таблицу 4) и отсрочку введения дозы. В случае 2 и 3 степени или начального или ухудшающегося уже имеющегося

состояния, сделать перерыв в применении тизотумаб-ведотина до тех пор, пока явление не улучшится до ≤ 1 степени, затем снизить следующую дозу в соответствии со снижением дозы, представленным в таблице 4. В отношении пембролизумаба не требуется принятия каких-либо мер. В случае ≥ 4 степени окончательно прекратить применение тизотумаб-ведотина. Связаться со спонсором, чтобы обсудить продолжение применения пембролизумаба отдельно.

[0257] Что касается АЕ в виде кровотечения: Явления в виде кровотечения представляют особый интерес ввиду механизма действия тизотумаб-ведотина. Носовое кровотечение является наиболее часто регистрируемым АЕ, однако, почти все случаи относятся к 1 степени. Кроме того, клинически значимые отклонения в отношении активированного частичного тромбопластинового времени (аРТТ) или протромбинового времени (РТ) не наблюдали. Имеются рекомендации по модификации дозы и устранению токсичности (таблица 7).

Таблица 7. Рекомендации по модификации дозы и устранению токсичности для нежелательных явлений (кровотечение, мукозит, нейтропения и невропатия), ассоциированных с пембролизумабом в комбинации с тизотумаб-ведотином в группе лечения.

Нежелательное явление (СТСАЕ v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб- ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба
Явления в виде кровотечения		
<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечить контроль основных физиологических показателей и убедиться в стабилизации состояния субъекта в соответствии с местными стандартами. • Оперативная оценка с целью идентификации этиологии явления в виде кровотечения. В конечном итоге лечение должно быть предписано соответствующим диагнозом. • Как можно скорее обеспечить контроль лабораторных показателей свертывания крови и гематологических показателей, включая РТ, аРТТ, фибриноген, тромбоциты, INR и гемоглобин. 		
Все субъекты		
Легочное кровотечение любой степени или ЦНС-кровотечение ≥ 2 степени	Окончательно прекратить лечение тизотумаб-ведотином.	Приостановить до тех пор, пока явление не улучшится до 0 или 1 степени

Нежелательное явление (CTCAE v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб- ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба
<i>Для субъектов, <u>не</u> проходящих антикоагулянтную терапию</i>		
<p><u>1-й случай</u> Кровотечение (другое)¹ \geq 3 степени</p>	<p>Сделать перерыв в введении дозы до тех пор, пока:</p> <p>a) Кровотечение не исчезнет. b) Уровень гемоглобина в крови не стабилизируется. c) Не исчезнет геморрагический диатез, который может повысить возможность продолжения терапии. d) Не исчезнет анатомическое или патологическое состояние, которое может повысить риск рецидива кровотечения.</p> <p>Когда вышеупомянутые критерии будут удовлетворены, субъект может возобновить лечение тизотумаб-ведотином в той же дозе, что и до явления.</p>	<p>Приостановить до тех пор, пока явление не улучшится до 0 или 1 степени</p>
<p><u>\geq 2-й случай</u> Кровотечение (другое)¹ \geq 3 степени</p>	<p>Связаться со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжить лечение тизотумаб-ведотином, или он должен окончательно его прекратить.</p>	<p>Приостановить до тех пор, пока явление не улучшится до 0 или 1 степени</p>
<i>Для субъектов, проходящих антикоагулянтную терапию</i>		
<p>INR > 3,0</p>	<p>Субъекты, проходящие антикоагулянтную терапию, у которых INR составляет > 3,0</p>	<p>Отсутствует</p>

Нежелательное явление (CTCAE v4.0)	Меры, принятые в отношении тизотумаб- ведотина	Меры, принятые в отношении пембролизумаба
	<p>до инфузии тизотумаб-ведотина, должны сделать перерыв в применении тизотумаб-ведотина до тех пор, пока INR не станет $\leq 3,0$. Субъекты могут возобновить применение тизотумаб-ведотина сразу после того, как INR станет $\leq 3,0$.</p> <p>Настоятельно рекомендуется сделать перерыв в проведении антикоагулянтной терапии до тех пор, пока не будут удовлетворены вышеупомянутые параметры.</p>	
Кровотечение (другое) ¹ \geq 3 степени	<p>Сделать перерыв в проведении антикоагулянтной терапии.</p> <p>Связаться со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжить лечение тизотумаб-ведотином, или он должен окончательно его прекратить.</p>	Приостановить до тех пор, пока явление не улучшится до 0 или 1 степени

¹ Любое другое кровотечение, за исключением легочного или ЦНС-кровотечения.

Пример 6. Клетки из нескольких тканей, подвергнутых воздействию ADC тизотумаб-ведотина и MMAE, погибают и высвобождают АТФ и HMGB1.

[0258] Иммуногенная клеточная гибель (ICD) является вариантом апоптоза, при котором вырабатываются иммунные ответы на апоптотические раковые клетки. Белки, в норме обнаруживаемые в пределах эндоплазматического ретикулума (ER), экспонируются на клеточной поверхности, что приводит к повышенному поглощению фагоцитами и представлению опухолевых антигенов Т-клеткам для примирования адаптивной

иммунной системы. Таким образом, индукция ICD позволяет иммунной системе распознавать опухоли и наращивать цитотоксическую активность против них.

[0259] Ауристин в качестве нагрузки для ADC нарушает сеть микротрубочек, что приводит в результате к изменению локализации и функционирования ER, что в конечном итоге приводит к ER-стрессу. Клетки, подвергшиеся воздействию антитела, направленного против тканевого фактора, связанного с монометилауристином E (MMAE) в качестве нагрузки, т.е. тизотумаб-ведотина (конъюгата антитела и лекарственного средства или ADC), погибают и фактически высвобождают, в связи с ICD, молекулы ATF (фиг. 5A) и HMGβ1 (фиг. 5C). Высвобождение этих молекул специфично для обработки ADC тизотумаб-ведотином и MMAE и происходит у множества клеточных линий, положительных по тканевому фактору (фиг. 5B).

Пример 7. Ауристины, как в свободном виде, так и в качестве нагрузки ADC, способны индуцировать связанные с ER-стрессом сигнальные пути, которые являются крайне важными для иммуногенной клеточной гибели.

[0260] Индукция клеточной гибели и высвобождение ассоциированных с ICD сигналов об опасности происходит одновременно с инициацией ответа в виде ER-стресса. Две клеточные линии, положительные по тканевому фактору, HPAFII (карцинома поджелудочной железы) и MDA-MB-231 (карцинома молочной железы) подвергали воздействию ADC тизотумаб-ведотина, ADC изотипический контроль-MMAE (H00-MMAE, IgG1-MMAE) или свободному MMAE в течение 18 часов и отслеживали индукцию ER-стресса с помощью вестерн-блот-анализа. Фосфорилирование инозитол-зависимой трансмембранной киназы/эндонуклеазы 1 (IRE1) выявляли после обработки ADC тизотумаб-ведотином или свободным MMAE в качестве лекарственного средства (фиг. 6). Также происходила активация нижележащего по сигнальному пути эффектора IRE1 киназы N-концевой части Jun (JNK), как было обнаружено по повышенному уровню фосфорилирования. Кроме того, по активации расщепления ATF4 выявляли активацию вторичного связанного с ER-стрессом сигнального пути с участием PKR-подобной ER-киназы (PERK). Эти данные свидетельствуют о том, что ауристины, как в свободном виде, так и в качестве нагрузки ADC, способны индуцировать связанные с ER-стрессом сигнальные пути, которые являются крайне важными для ICD и экспрессии опухолевых антигенов на поверхности апоптических клеток. Способность ауристинов примировать иммунную систему для распознавания опухолевых антигенов создает предпосылки для разработки множества вариантов комбинаторной терапии.

Пример 8. Убитые с помощью ADC тизотумаб-ведотина и MMAE клетки, положительные по тканевому фактору, вызывают мощное высвобождение факторов

хемотаксиса и медиаторов воспаления моноцитами/макрофагами после поглощения мертвых клеток.

[0261] Исследования механизмов действия терапевтических препаратов для онкологии давно прошли изучение цитолиза опухолевых клеток. Растущее внимание к иммунотерапии акцентируется на процессах, включенных в очистку умирающих опухолевых клеток, а также вовлечение иммунной системы пациента для стимуляции противоопухолевых ответов. Способ клеточной гибели и последующей очистки от клеточного дебриса убедительно свидетельствует об уровне вовлечения и стимуляции иммунной системы к выработке направленных ответов против опухолевых клеток.

[0262] Иммуногенная клеточная гибель, опосредованная ММАЕ, представляет собой контролируемую клеточную гибель, которая активирует адаптивные иммунные ответы на антигены мертвых и умирающих опухолевых клеток и обеспечивает возможность устойчивой активации клеток врожденного иммунитета и последующей выработки ответов цитотоксических Т-клеток, нацеленных на специфические антигены опухолевых клеток. В данной работе, авторы настоящего изобретения продемонстрировали, что убитые с помощью ADC тизотумаб-ведотина и ММАЕ клетки, положительные по тканевому фактору, вызывают мощное высвобождение факторов хемотаксиса и медиаторов воспаления моноцитами/макрофагами после поглощения мертвых клеток (фиг. 7А и 7В). Кроме того, эти моноциты/макрофаги, кондиционированные уничтоженными посредством ICD клетками, способствуют активации Т-клеток, о чем свидетельствует продукция сигнатурных воспалительных цитокинов, ассоциированных с ответами цитотоксических Т-клеток.

Пример 9. Тизотумаб-ведотин индуцирует ICD, которая приводит к активации клеток врожденного иммунитета и вторичным Т-клеточным ответам, которые могут быть усилены пембролизумабом, представляющим собой средство, нацеленное на PD1.

[0263] Индукция врожденного иммунного ответа после контакта с раковыми клетками, подвергшимися ICD, вызывает вторичную активацию Т-клеток, которая может быть усилена сопутствующим лечением пембролизумабом. Положительные по тканевому фактору клетки MDA-MB-231, подвергнутые воздействию тизотумаб-ведотина или ММАЕ, при добавлении CFSE-меченных РВМС человека в течение 48 часов приводили к пролиферации Т-клеток, которую отслеживали по разведению CFSE (фиг. 8А), и продукции специфических для Т-клеток цитокинов, таких как IL12_{p70} и IFN γ (фиг. 8В и 8С). Нацеленное на тканевой фактор антитело отдельно или ADC изотипический контроль-ММАЕ (изотипический контроль-ММАЕ, IgG1-ММАЕ) не вызывали такие

ответы. Эти данные подтверждают, что тизотумаб-ведотин индуцирует ICD, которая приводит к активации клеток врожденного иммунитета и вторичным Т-клеточным ответам, которые могут быть усилены пембролизумабом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и 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 E, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22,

и причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT.

2. Способ по п. 1, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе, находящейся в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг.

3. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 1,3 мг/кг.

4. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 1,3 мг/кг.

5. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе около 2,0 мг/кг.

6. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели.

8. Способ по п. 7, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

9. Способ по п. 7, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе, находящейся в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 200 мг.

12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 200 мг.

13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе около 400 мг.

14. Способ по любому из пп. 1-10, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в постоянной дозе 400 мг.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели, один раз около каждые 4 недели, один раз около каждые 5 недель или один раз около каждые 6 недель.

16. Способ по п. 15, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 3 недели.

17. Способ по п. 15, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

18. Способ по п. 15, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз около каждые 6 недель.

19. Способ по п. 15, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 6 недель.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

21. Способ по п. 20, в котором рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

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

23. Способ по п. 22, в котором субъект не является кандидатом на радикальную терапию.

24. Способ по п. 23, в котором радикальная терапия предусматривает лучевую терапию и/или эвисцерацию.

25. Способ по п. 24, в котором субъект не проходил предшествующую системную терапию рака шейки матки.

26. Способ по любому из пп. 22-25, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

27. Способ по любому из пп. 22-26, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки на поздней стадии.

28. Способ по п. 27, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

29. Способ по п. 27 или п. 28, в котором рак шейки матки на поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

30. Способ по любому из пп. 22-29, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивный рак шейки матки.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором антитело к TF, или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8.

33. Способ по любому из пп. 1-32, 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.

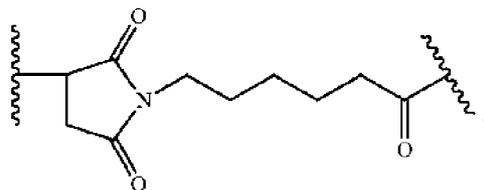
34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором антитело к TF конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

36. Способ по п. 35, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

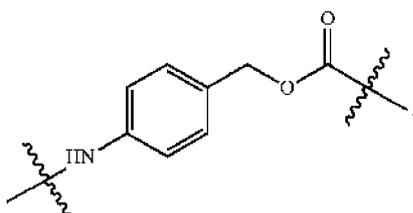
37. Способ по п. 36, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



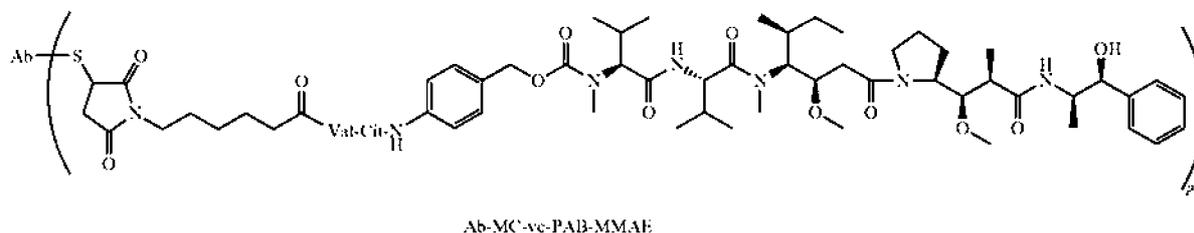
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин и

с) РАВ представляет собой:



38. Способ по любому из пп. 35-37, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным группам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

39. Способ по п. 38, 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.

40. Способ по п. 39, в котором усредненное значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором путь введения для конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:31, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:32.

44. Способ по любому из пп. 1-43, в котором антитело к PD-1 содержит вариabельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:31, и вариabельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32.

45. Способ по любому из пп. 1-44, в котором антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:34.

46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

47. Способ по любому из пп. 1-46, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

48. Способ по любому из пп. 1-46, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

49. Способ по любому из пп. 1-46, в котором путь введения для антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят последовательно.

51. Способ по любому из пп. 1-49, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитела и лекарственного средства вводят одновременно.

52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют TF.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% раковых клеток субъекта экспрессируют PD-L1.

54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($TPS \geq 1$).

55. Способ по любому из пп. 1-53, в котором у субъекта наблюдается опухоль, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($TPS \geq 50$).

56. Способ по любому из пп. 1-53, в котором у субъекта наблюдается опухоль, в которой экспрессируется PD-L1 ($CPS \geq 1$).

57. Способ по любому из пп. 1-56, в котором опухоль, происходящая из рака, содержит одну или более клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

58. Способ по любому из пп. 1-57, в котором по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% T-клеток субъекта экспрессируют PD-1.

59. Способ по любому из пп. 1-58, в котором после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента у

субъекта происходит улучшение в отношении одного или более терапевтических эффектов относительно исходного уровня.

60. Способ по п. 59, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей из рака, доли пациентов с объективным ответом, продолжительности ответа, времени до развития ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

61. Способ по любому из пп. 1-60, в котором происходит уменьшение размера опухоли, происходящей из рака, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15%, по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 25%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70% или по меньшей мере на около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

62. Способ по любому из пп. 1-61, в котором доля пациентов с объективным ответом составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%.

63. Способ по любому из пп. 1-62, в котором у субъекта наблюдается выживаемость без прогрессирования, составляющая по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

64. Способ по любому из пп. 1-63, в котором у субъекта наблюдается общая выживаемость, составляющая по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

65. Способ по любому из пп. 1-64, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

66. Способ по любому из пп. 1-65, 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.

67. Способ по любому из пп. 1-66, 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.

68. Способ по п. 66 или п. 67, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту,

алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, сниженный аппетит, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

69. Способ по любому из пп. 66-68, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 степени или выше.

70. Способ по любому из пп. 66-68, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

71. Способ по п. 66 или п. 67, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, и дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или содержащие стероиды глазные капли.

72. Способ по любому из пп. 1-71, в котором субъектом является человек.

73. Способ по любому из пп. 1-72, в котором конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтический приемлемый носитель.

74. Способ по любому из пп. 1-73, в котором антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находятся в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

75. Набор, содержащий:

(а) дозировку антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в диапазоне от около 50 мг до около 500 мг, причем антитело связывается с белком 1 запрограммированной гибели клеток (PD-1) и ингибирует активность PD-1, причем антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент 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:17;

(ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:19; и причем вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21; и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22;

(b) дозировку конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем конъюгат антитела и лекарственного средства содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометиладельфалином E, причем антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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 определены согласно схеме нумерации IMGT; и

(c) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитела и лекарственного средства в соответствии со способом по любому из пп. 1-74.

76. Набор по п. 75, где антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой пембролизумаб.

77. Набор по п. 76, где доза пембролизумаба составляет 200 мг.

78. Набор по п. 76, где доза пембролизумаба составляет 400 мг.

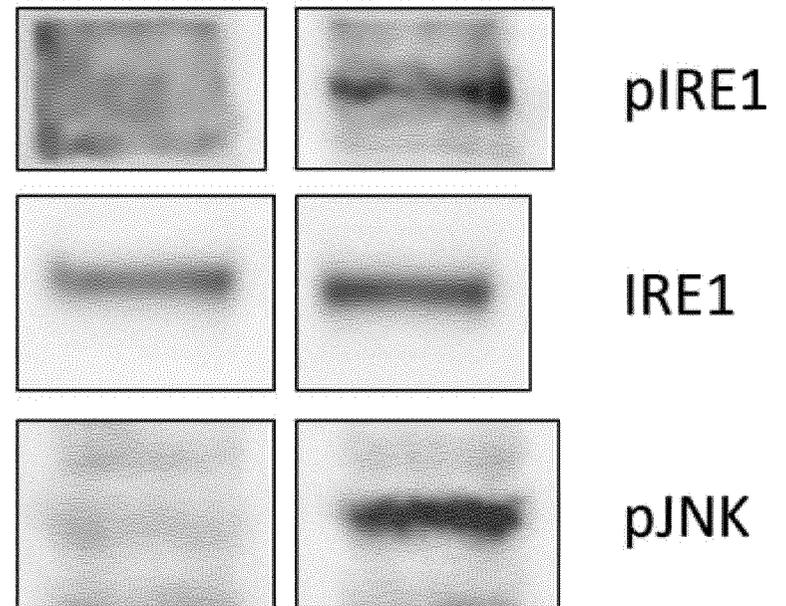
79. Набор по любому из пп. 75-78, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб-ведотин.

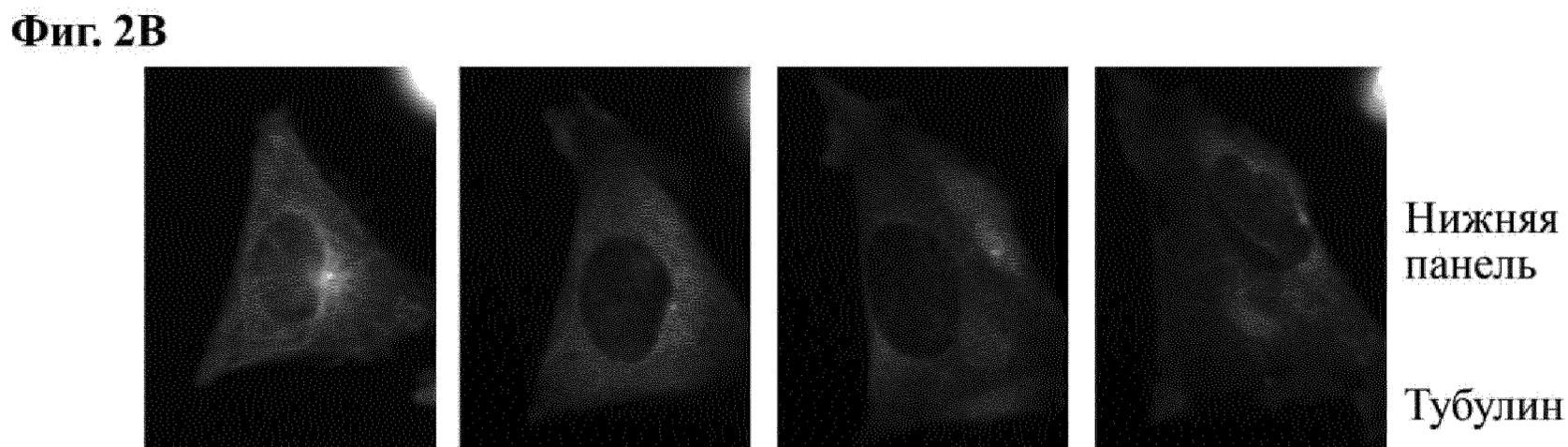
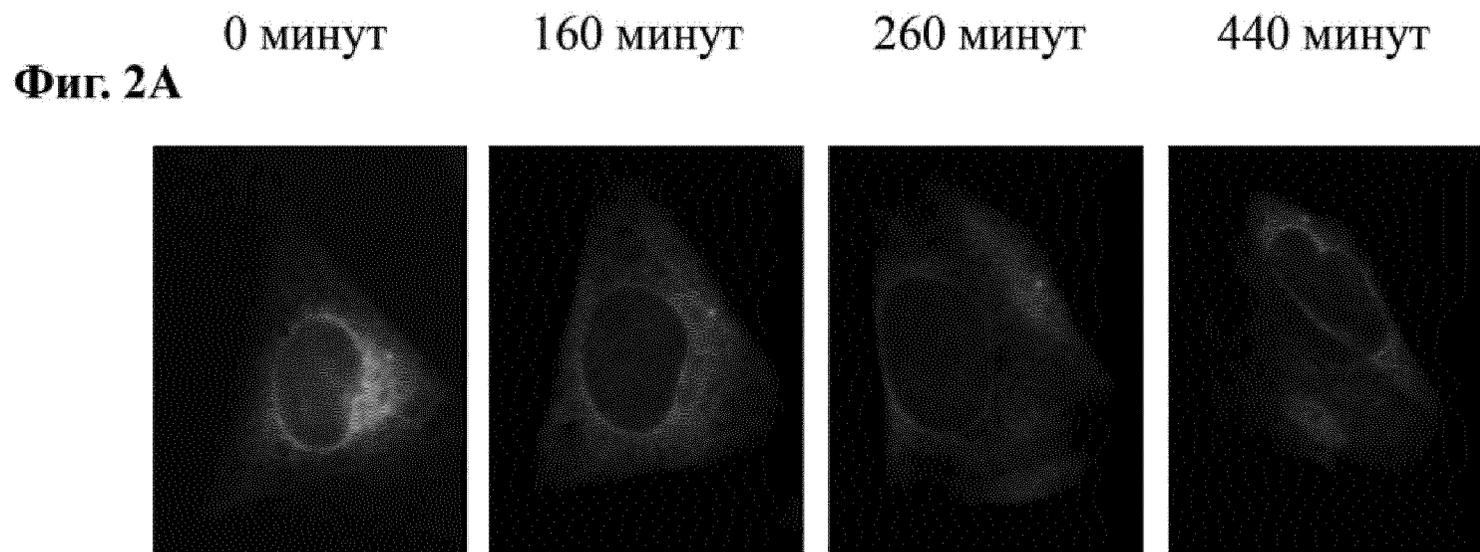
80. Набор по п. 79, где доза тизотумаб-ведотина составляет 1,3 мг/кг.

81. Набор по п. 79, где доза тизотумаб-ведотина составляет 2,0 мг/кг.

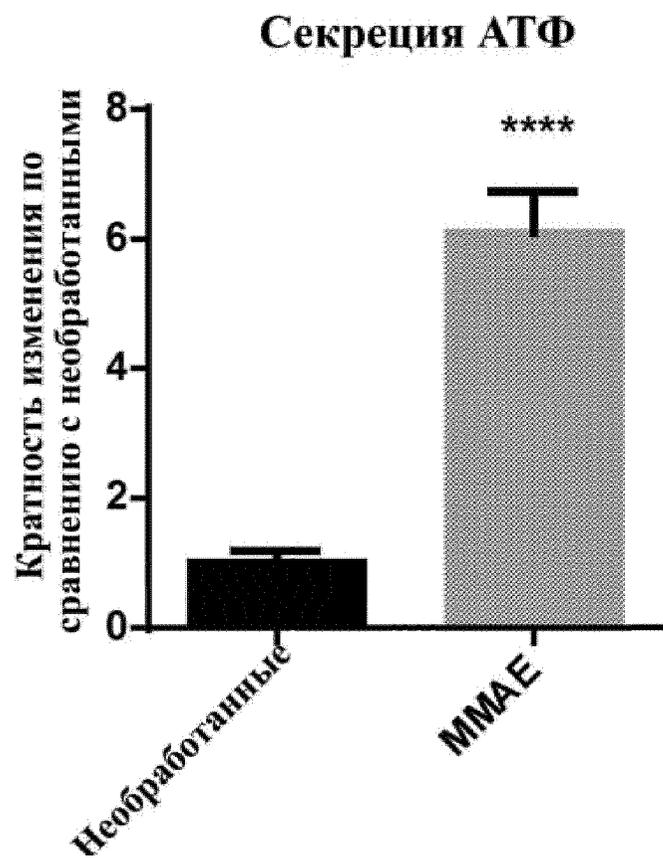
Фиг. 1

Необработанные MMAE

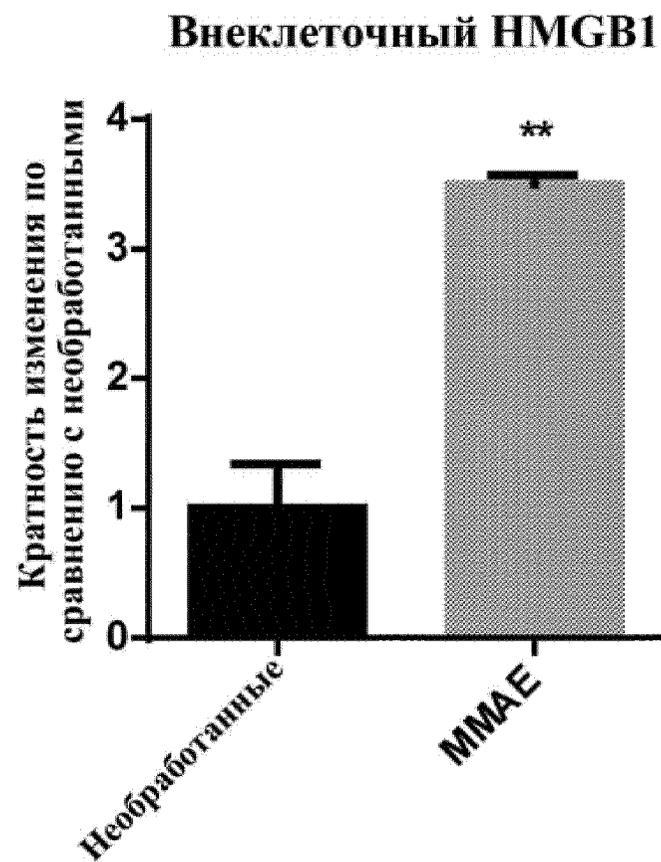




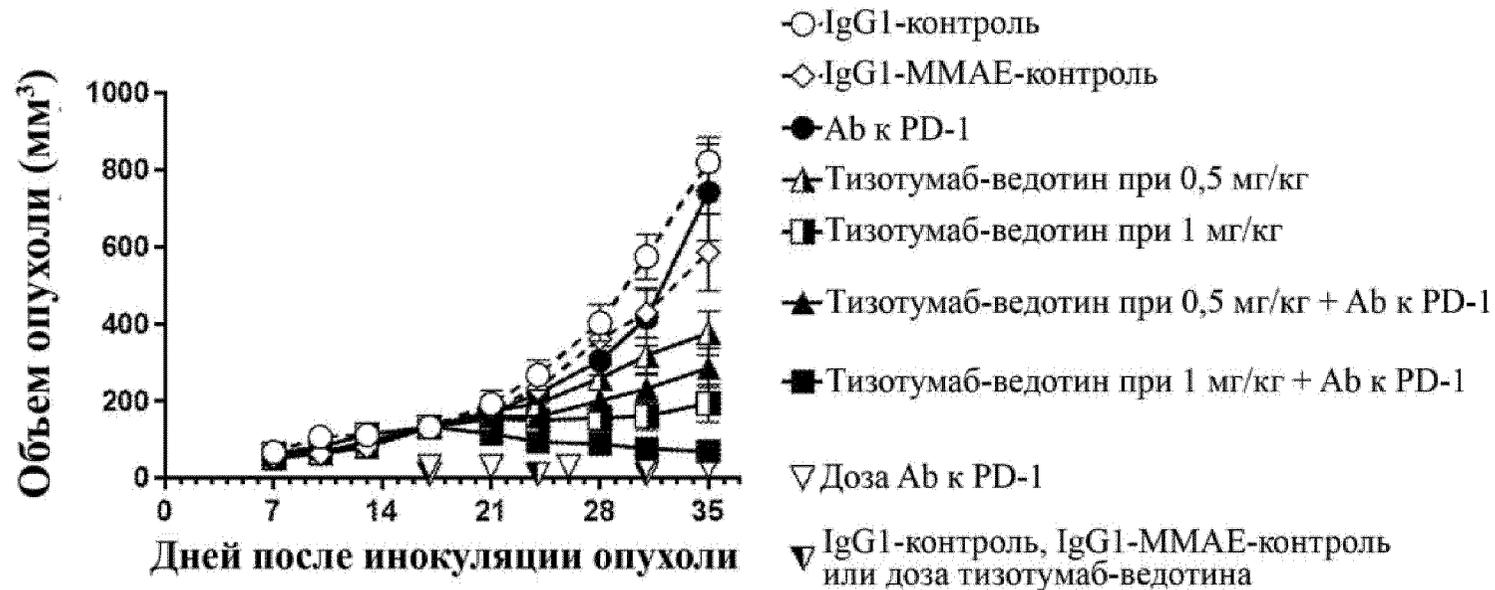
Фиг. 3А



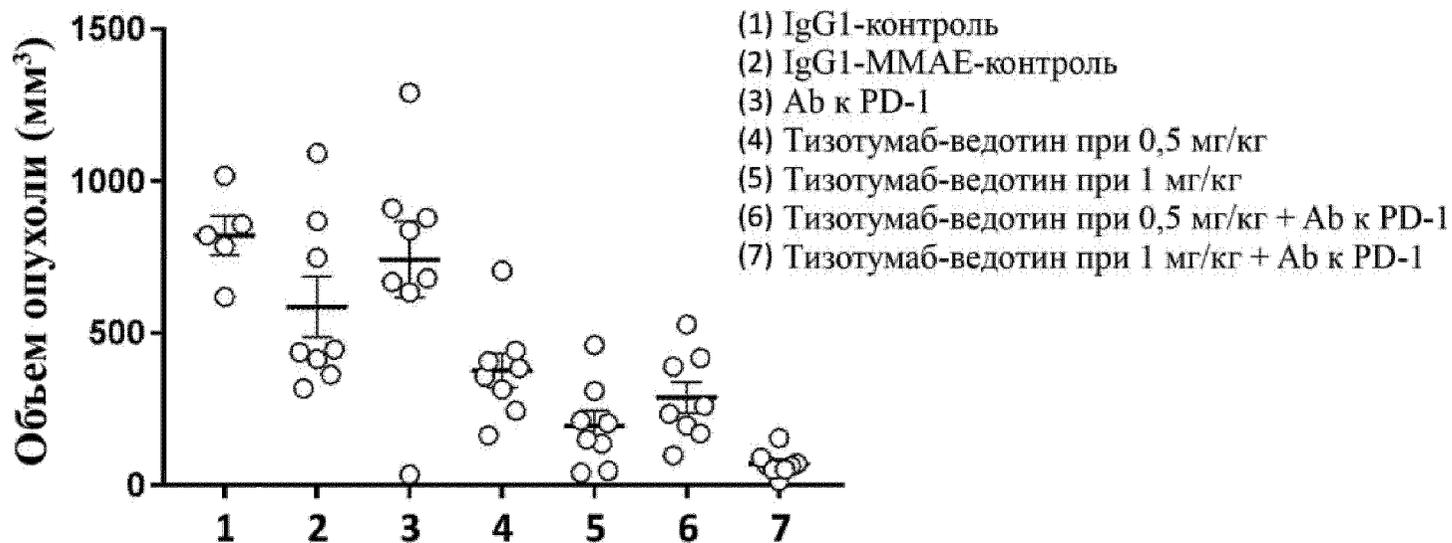
Фиг. 3В



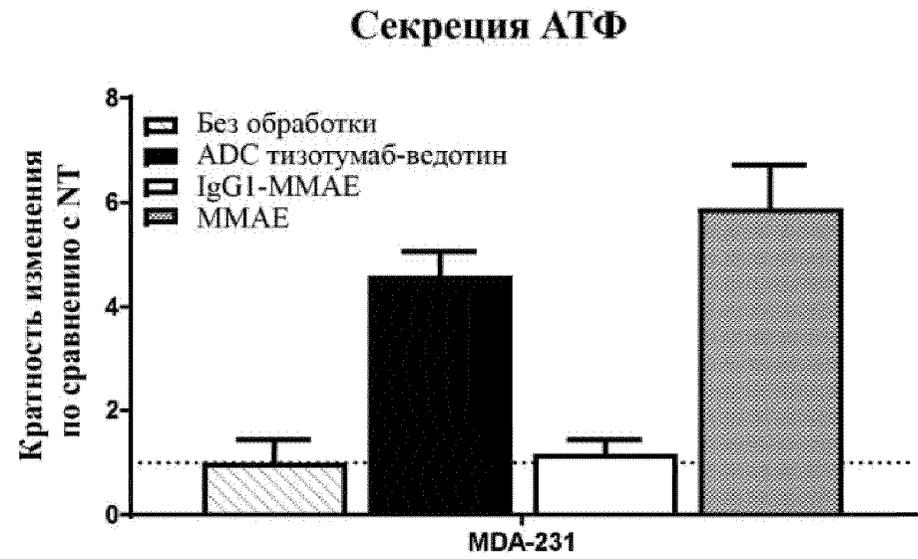
Фиг. 4А



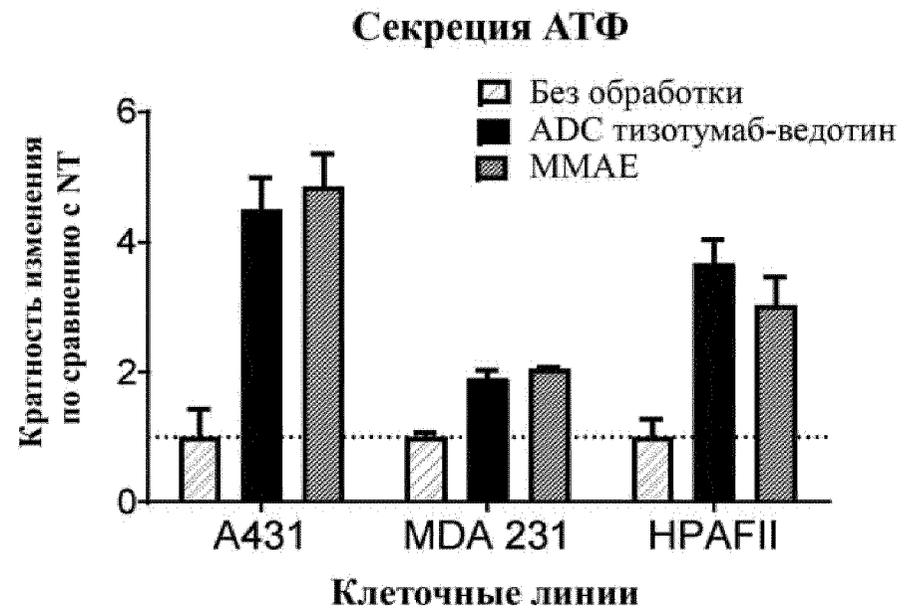
Фиг. 4В



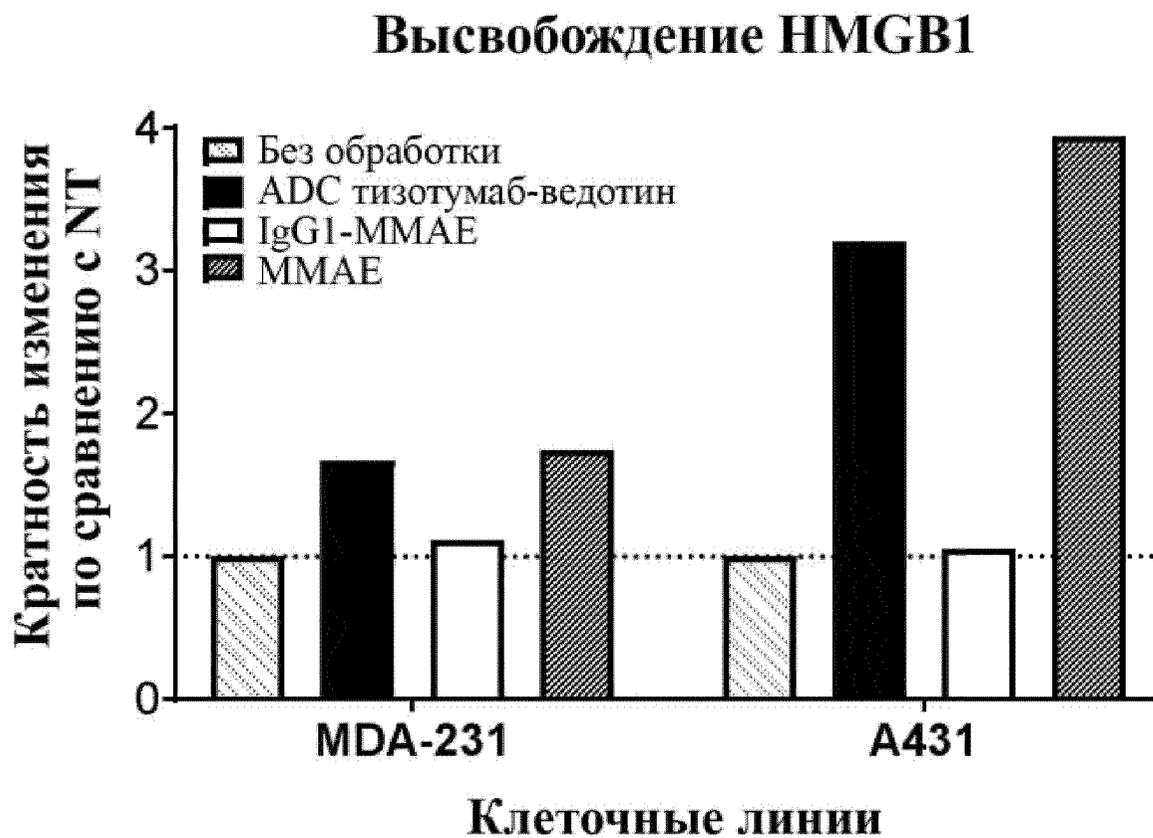
Фиг. 5А



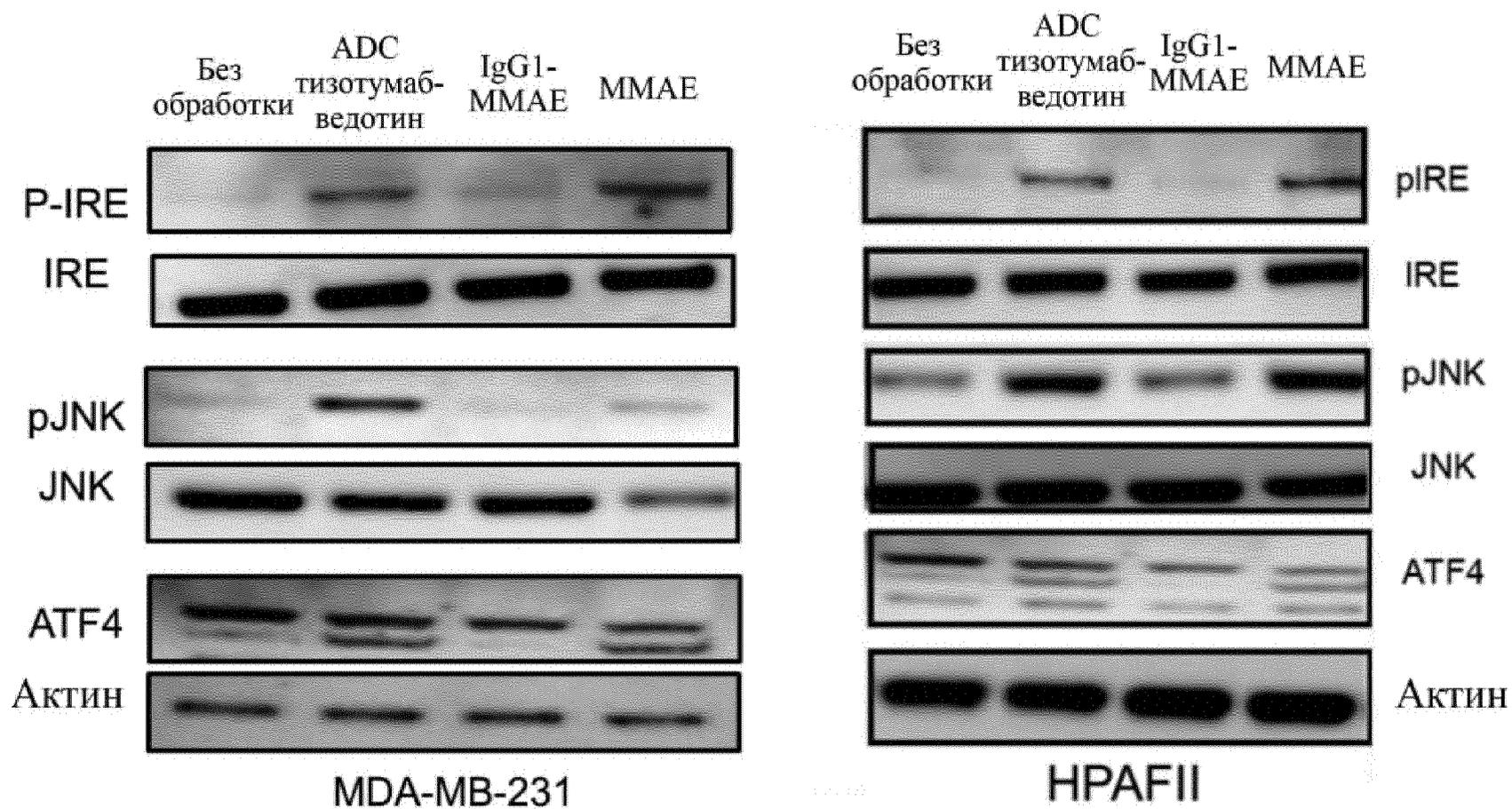
Фиг. 5В



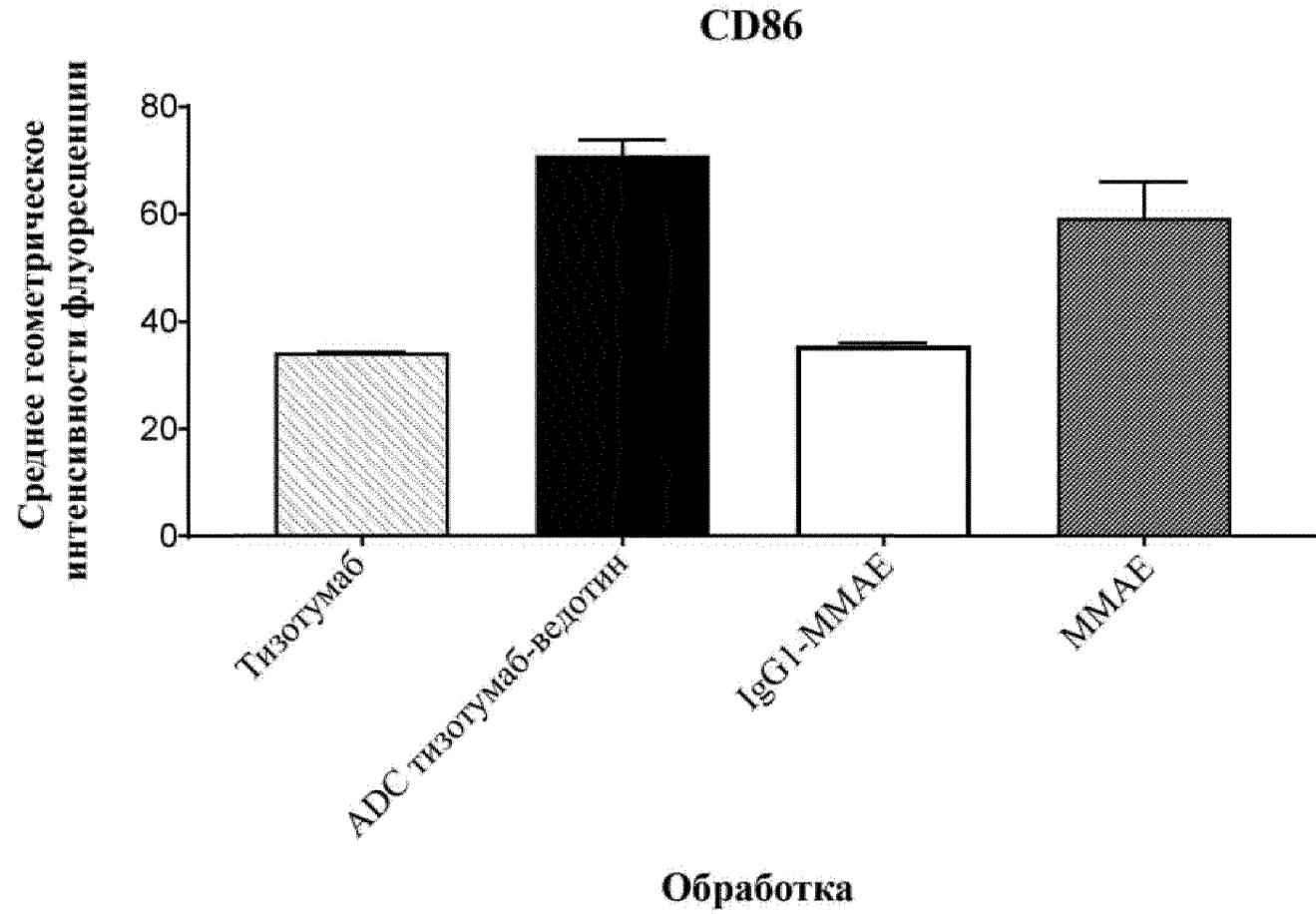
Фиг. 5С



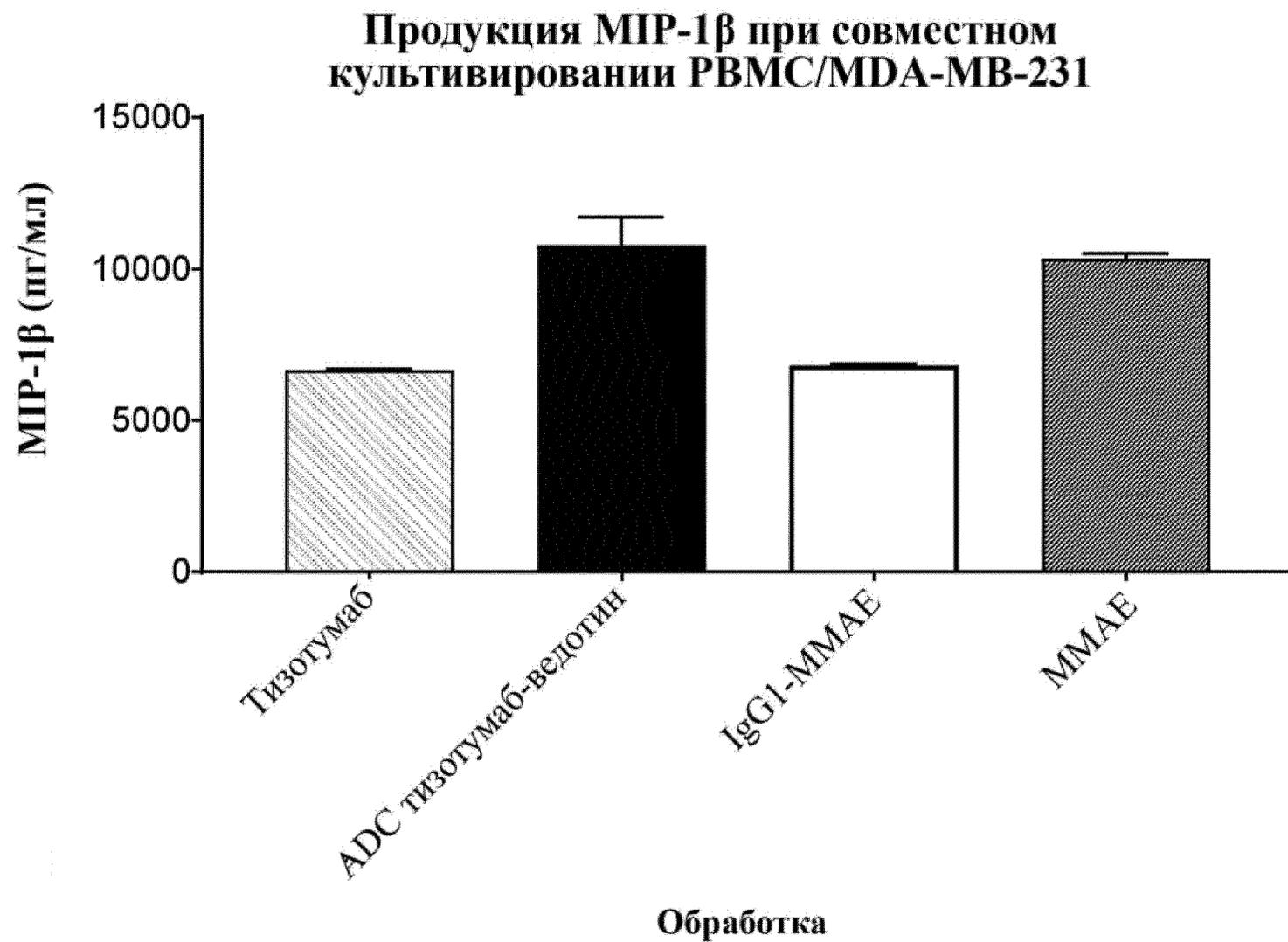
Фиг. 6



Фиг. 7А

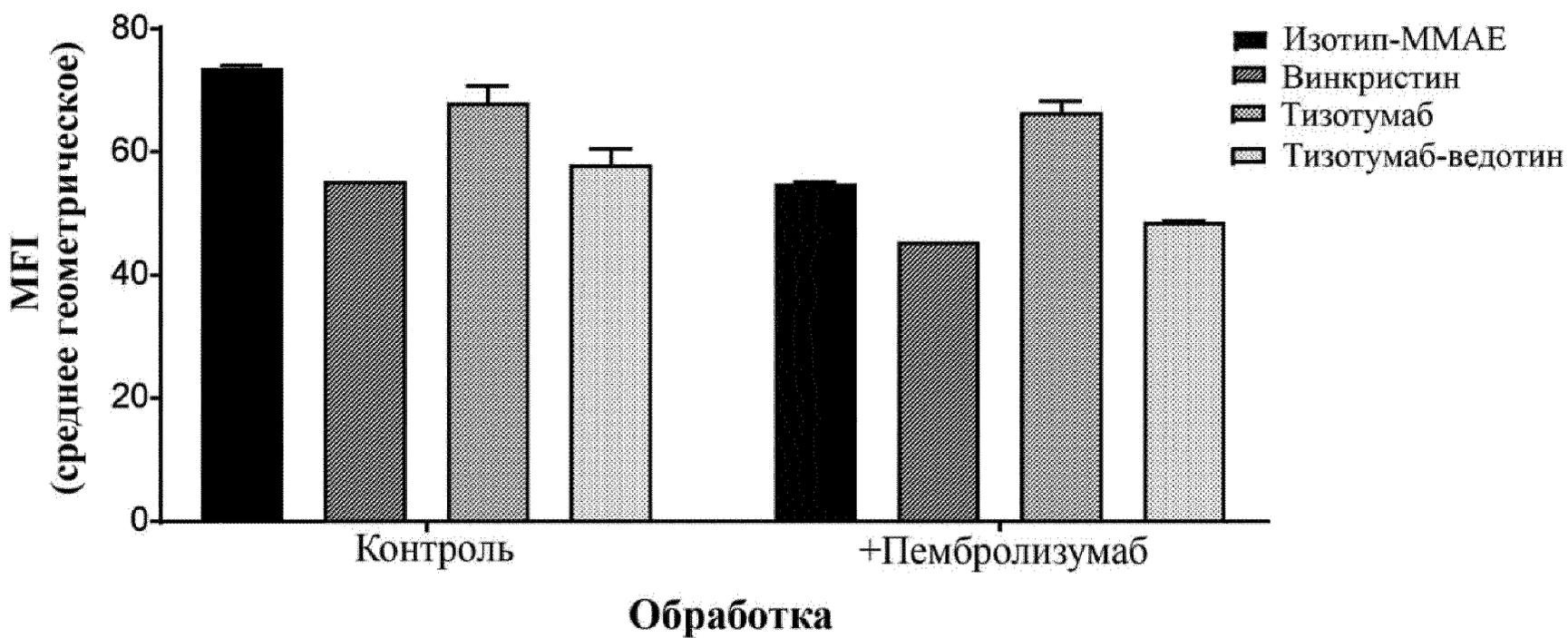


Фиг. 7В



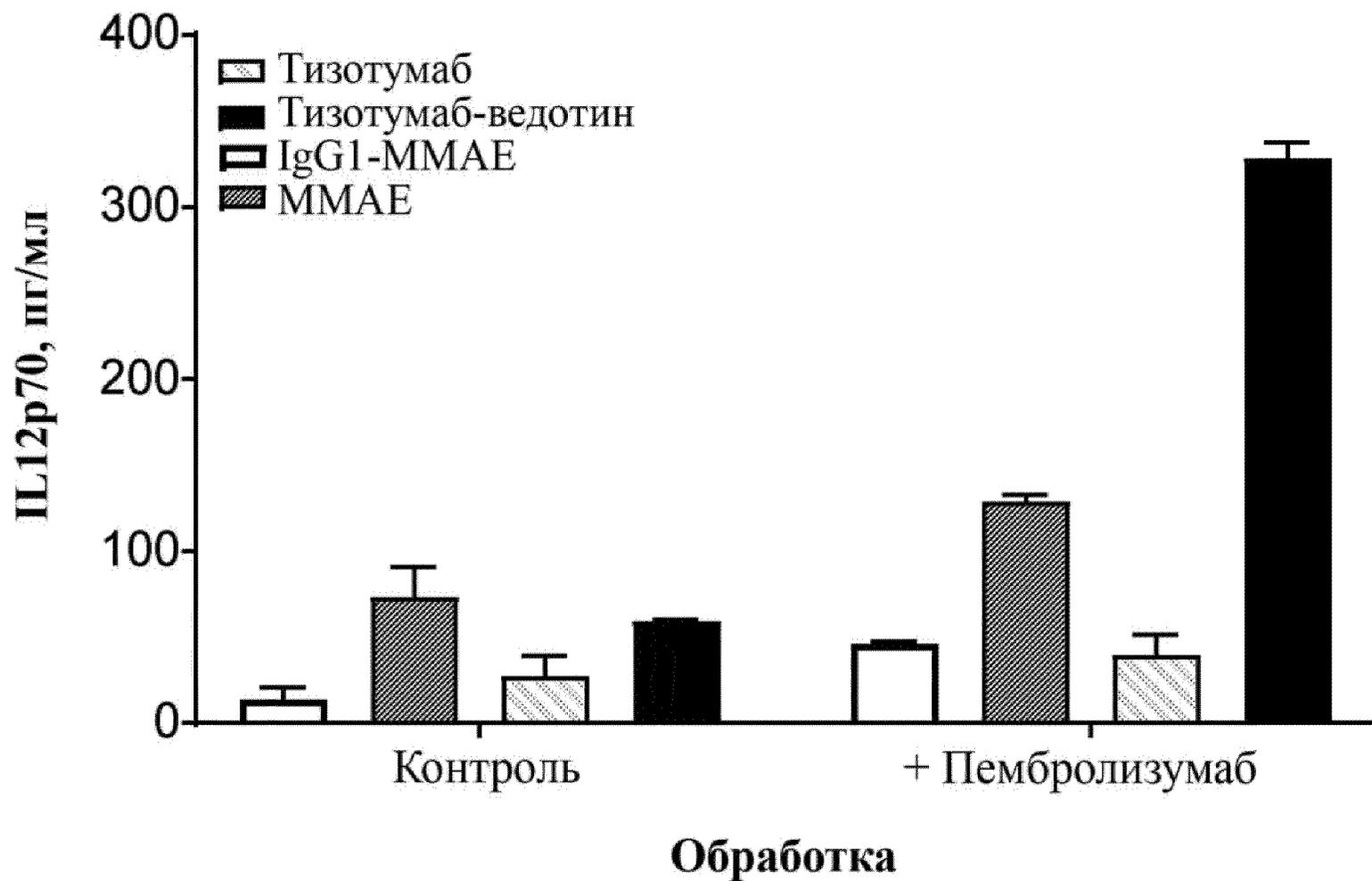
Фиг. 8А

Флуоресценция CSFE-меченных Т-клеток (пролиферация)



Фиг. 8В

Продукция IL12p70 при совместном
культивировании РВМС/MDA-MB-231



Фиг. 8С

Продукция $IFN\gamma$ при совместном
культивировании РВМС/MDA-MB-231

