

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190734** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.15

(22) Дата подачи заявки
2019.10.28

(51) Int. Cl. *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА ПРОТИВ VEGF И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО ПРОТИВ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 62/752,904
(32) 2018.10.30
(33) US
(86) PCT/US2019/058300
(87) WO 2020/092210 2020.05.07
(71) Заявитель:
ГЕНМАБ А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Рангвала Решма Абдулла (US),
Верплоген Сандра, Брейж Эстер С.У.
(NL), Абидойе Ойевале О., Никачио
Леонардо Вияна (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к антителу против VEGF (например, бевацизумабу) в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF) (например, тизотумаб ведотин), и к их применению в способах лечения рака, такого как рак шейки матки. Настоящее изобретение также относится к композициям и наборам, включающим в себя антитело против VEGF (например, бевацизумаб) и конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с TF (например, тизотумаб ведотин), для применения в лечении рака, такого как рак шейки матки.

A1

202190734

202190734

A1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА ПРОТИВ
VEGF И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО ПРОТИВ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА-
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

Описание

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США № 62/752904, поданной 30 октября 2018 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Представление перечня последовательностей в текстовом файле ASCII

[0002] Содержание следующих предоставленных материалов в текстовом файле ASCII включено в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: 761682001040SEQLIST.TXT, дата записи: 14 октября 2019 года, размер: 17 кбит).

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0003] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак шейки матки, комбинацией антитела против VEGF и конъюгата антитело против тканевого фактора (против TF)-лекарственное средство.

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 зимогенного протромбина. Образование тромбина в конечном итоге приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскады свертывания крови и функционирует как высокоаффинный рецептор для фактора свертывания крови VII (FVII), сериновой протеазы. Полученный комплекс обеспечивает каталитическое событие, которое отвечает за инициирование каскадов протеаз свертывания за счет специфического ограниченного

протеолиза. В отличие от других кофакторов этих каскадов протеаз, которые циркулируют как нефункциональные предшественники, TF является мощным инициатором, который полностью функционален при экспрессии на поверхности клеток.

[0005] TF представляет собой рецептор клеточной поверхности для фактора сериновой протеазы VIIa (FVIIa). Связывание FVIIa с TF запускает процессы передачи сигналов внутри клетки, при этом указанная функция передачи сигналов играет роль в ангиогенезе. В то время как ангиогенез представляет собой нормальный процесс роста и развития, а также заживления ран, он также является фундаментальной стадией перехода опухолей из состояния покоя в злокачественное состояние. Когда раковые клетки приобретают способность продуцировать белки, которые участвуют в ангиогенезе (т. е. ангиогенные факторы роста), эти белки высвобождаются опухолью в близлежащие ткани, тем самым стимулируя прорастание новых кровеносных сосудов из существующих здоровых кровеносных сосудов к опухоли и внутрь нее. Как только в опухоль попадают новые кровеносные сосуды, опухоль может быстро увеличиваться в размерах и проникать в близлежащие ткани и органы. Через новые кровеносные сосуды раковые клетки могут проникать в кровоток и оседать в других органах, образуя новые опухоли, также известные как метастазы.

[0006] Экспрессия TF наблюдается при многих типах рака, включающих в себя рак шейки матки, и связана с более агрессивным заболеванием. Кроме того, человеческий TF также существует в растворимой альтернативно сплайсированной форме asHTF. Недавно обнаружили, что asHTF способствует росту опухоли (Hobbs *et al.*, 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[0007] Ингибиторы ангиогенеза оказались эффективной направленной терапией при лечении больных со многими типами рака. Бевацизумаб, нейтрализующее антитело против фактора роста эндотелия сосудов, был одобрен отдельно или в комбинации для лечения широкого спектра типов опухолей в различных дозах и схемах. Бевацизумаб продемонстрировал умеренную активность монотерапии при рецидивирующем раке шейки матки, который подвергался интенсивному предварительному лечению. Эффективность, наблюдаемая у 49 больных, получавших лечение бевацизумабом дозой 15 мг/кг каждые 21 сутки, включала в себя ORR 10,9%, среднюю продолжительность ответа 6,21 месяца и среднее PFS 3,4 месяца. Добавление бевацизумаба дозой 15 мг/кг 1Q3W к цисплатину/паклитакселу или паклитакселу/топотекану привело к значительным улучшениям общей выживаемости,

сделав эти режимы стандартными для лечения 1L больных с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

[0008] Рак шейки матки представляет собой серьезную медицинскую проблему во всем мире с предполагаемой заболеваемостью более 500000 новых случаев и 250000 смертей ежегодно. См. Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В Европейском Союзе ежегодно наблюдают около 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. Длительные инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (HPV) типа 16 и 18, являются причиной большинства случаев рака шейки матки. Стандартной терапией первой линии для рака шейки матки была терапия на основе платины плюс терапия на основе таксанов. Бевацизумаб, антитело против VEGF, было одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для использования в сочетании с химиотерапией при лечении рака шейки матки, что улучшило общую выживаемость в клинических испытаниях. Лечение первой линии (1L) для запущенного рака шейки матки состоит из бевацизумаба в сочетании с паклитакселом плюс платина (например, цисплатин или карбоплатин) или паклитаксел плюс топотекан. Несмотря на 48% частоту объективного ответа (ORR) и медианную общую выживаемость (OS) около 18 месяцев, к сожалению, почти у всех больных наблюдается рецидив после этого лечения 1L. См. Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. Для лечения второй линии (2L) нет одобренной терапии, и больные часто лечатся с помощью одного средства, включающего в себя без ограничения пеметрексед, топотекан, доцетаксел, наб-паклитаксел, винорелбин и в некоторых случаях бевацизумаб. Метаанализ лечения одним средством демонстрирует умеренную частоту ответа всего 10,9% (т. е. 60 отвечающих из 552 больных) и медианную общую выживаемость (OS) около 7 месяцев. Относительная пятилетняя выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует об острой потребности в улучшенной терапии рака шейки матки.

[0009] Сохраняется потребность в комбинированных терапевтических средствах с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью для лечения рака, в частности, для лечения рака шейки матки. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, предлагая способы лечения рака, такого как рак шейки матки, с помощью комбинации антитела против VEGF, такого как бевацизумаб, и конъюгата антитело против тканевого фактора (против TF)-лекарственное средство, такого как, например, тизотумаб ведотин.

[0010] Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, в том числе заявки на выдачу патентов, патентные публикации и научную литературу, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме, как, если бы каждая отдельная ссылка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

Сущность настоящего изобретения

[0011] В настоящем документе представлен способ лечения рака шейки матки у субъекта, при этом способ включает введение субъекту антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство, связывающегося с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,65 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,65 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,9 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,9 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 2,0 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в

настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 7,5 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 7,5 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 15 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 15 мг/кг. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект не является кандидатом для радикальной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

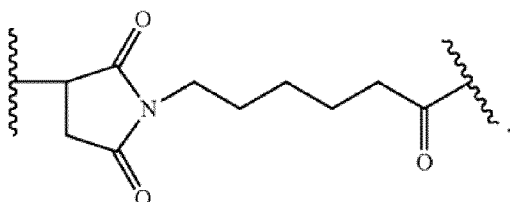
при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR-области антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

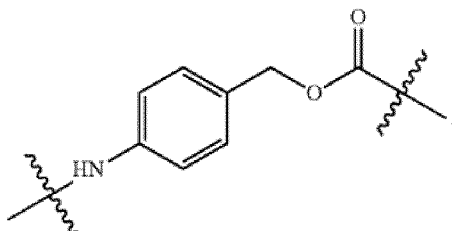
последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -MC-vc-PAB-, в которой

a) MC представляет собой



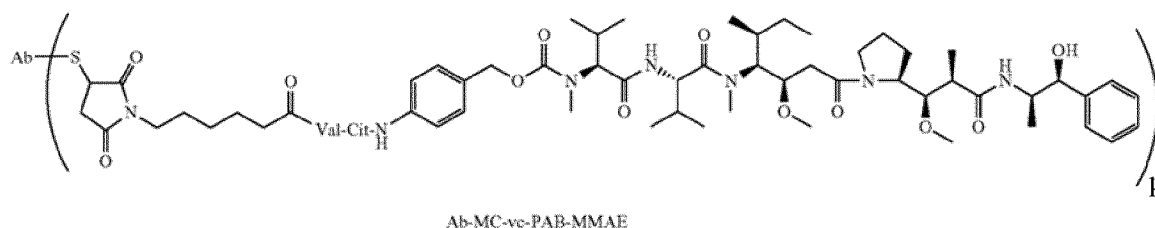
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой



Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным

остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к монометилауристатину E (MMAE), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR-области антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeва, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevac, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeва, Cizumab, Bevac и Bevacirel. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%,

по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует

выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-

лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления у субъекта наблюдается одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект представляет собой человека. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

[0012] Также в настоящем документе представлен набор, содержащий:

(а) дозу в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным; и

(c) инструкции по применению антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

Краткое описание графических материалов

[0013] На фиг. 1A-C представлен ряд графиков, демонстрирующих противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и бевацизумаба на мышинной модели ксенотрансплантата рака шейки матки. Фиг. 1A: Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (незаштрихованный кружок), 4 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 2 мг/кг тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 4 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 2 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник). Стрелками указаны сутки лечения. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью измерений штангенциркулем. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего. Фиг. 1B: Средний размер опухоли у мышей в сутки 21 после первого лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 2 мг/кг тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 4 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 2 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник). Фиг. 1C: Процент выживаемости без прогрессирования с пороговым значением размера опухоли 500 мм³ у мышей, обрабатываемых с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (незаштрихованный кружок), 4 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 2 мг/кг

тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 4 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 2 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник).

[0014] На фиг. 2А-С представлен ряд графиков, демонстрирующих противоопухолевую активность комбинации тизотумаба ведотина и бевацизумаба на мышинной модели ксенотрансплантата рака шейки матки. Фиг. 2А: Средний размер опухоли у мышей после лечения с помощью 4 мг/кг контроля IgG1 (незаштрихованный кружок), 1 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 1 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 1 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник). Стрелками указаны сутки лечения. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью измерений штангенциркулем. Планки погрешностей показывают стандартную ошибку среднего. Фиг. 2В: Средний размер опухоли у мышей в сутки 14 после первого лечения с помощью 1 мг/кг контроля IgG1 (незаштрихованный кружок), 1 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 1 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 1 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник). Фиг. 2С: Процент выживаемости без прогрессирования с пороговым значением размера опухоли 1000 мм³ у мышей, обрабатываемых 1 мг/кг контроля IgG1 (незаштрихованный кружок), 1 мг/кг контроля IgG1-MMAE (заштрихованный кружок), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина (незаштрихованный квадрат), 1 мг/кг тизотумаба ведотина (заштрихованный квадрат), 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный ромб), 0,5 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (незаштрихованный треугольник) или 1 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба (заштрихованный треугольник).

Подробное описание настоящего изобретения

I. Определения

[0015] Для облегчения понимания настоящего раскрытия сначала приводятся определения некоторых терминов. Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, за исключением случаев, когда в настоящем документе прямо предусмотрено иное, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приводятся далее по всей настоящей заявке.

[0016] Термин «и/или» при использовании в настоящем документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А и/или В», предназначен для включения «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Подобным образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А, В и/или С», предназначен для охватывания каждого 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).

[0017] Следует учитывать, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описываемого в настоящем документе, «содержат», «состоят из» и «состоят по сути из» аспектов и вариантов осуществления.

[0018] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области, к которой относится настоящее раскрытие. Например, The Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и The Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, предоставляют специалистам общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

[0019] Единицы, приставки и символы представлены в их принятой форме согласно Système International de Unites (SI). Числовые диапазоны содержат числа, определяющие диапазон. Заголовки, представленные в настоящем документе, не являются ограничениями различных аспектов настоящего раскрытия, которые могут иметь ссылку на описание в целом. Соответственно, термины, определяемые непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание в целом.

[0020] Термины «тканевой фактор», «TF», «CD142», «антиген тканевого фактора», «антиген TF» и «антиген CD142» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и, если не указано иное, содержат любые варианты, изоформы и видовые гомологи человеческого тканевого фактора, которые в естественных условиях экспрессируются клетками или экспрессируются в клетках, трансфицированных геном тканевого фактора. Согласно некоторым вариантам осуществления тканевой фактор содержит аминокислотную последовательность, находящуюся под номером доступа в Genbank NP_001984.

[0021] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух частей полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, все четыре из которых взаимосвязаны дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов была хорошо охарактеризована. См., например, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, состоит из переменной области тяжелой цепи (сокращенно в настоящем документе 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 взаимосвязаны посредством дисульфидных связей в так называемую «шарнирную область». Каждая легкая цепь, как правило, состоит из переменной области легкой цепи (сокращенно в настоящем документе 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 . CL может принадлежать изотипу κ (каппа) или λ (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, в том числе без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области и содержат без ограничения человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Термин «изотип» относится к классу или подклассу антитела (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

[0022] Термин «переменная область» или «переменный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, которая вовлечена в связывание антитела с антигеном. Переменные области тяжелой цепи и легкой цепи (V_H и V_L , соответственно) нативного антитела могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности (или гипервариабельные области, которые могут быть гипервариабельными в последовательности и/или могут образовывать структурно определенные петли), также называемые

определяющими комплементарность областями (CDR), чередующиеся с областями, которые являются более консервативными, называемыми каркасными областями (FR). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные с «гипервариабельными областями» или «HVR», известны в уровне техники в отношении не являющихся смежными последовательностей аминокислот в вариабельных областях антитела, которые обеспечивают специфичность и/или аффинность связывания по отношению к антигену. В целом, имеются 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). Термины «каркасные области» и «FR» известны в уровне техники в отношении не являющихся CDR частей вариабельных областей тяжелой и легкой цепей. В целом, имеются четыре FR в каждой полноразмерной вариабельной области тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой полноразмерной вариабельной области легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). В каждой V_H и V_L три CDR и четыре FR, как правило, расположены от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (См. также Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

[0023] Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любых из них, которые обладают способностью специфически связываться с антигеном при типичных физиологических условиях с периодом полувыведения значительной продолжительности, например, по меньшей мере приблизительно 30 минут, по меньшей мере приблизительно 45 минут, по меньшей мере приблизительно один час (ч.), по меньшей мере приблизительно два часа, по меньшей мере приблизительно четыре часа, по меньшей мере приблизительно восемь часов, по меньшей мере приблизительно 12 часов (ч.), приблизительно 24 часа или более, приблизительно 48 часов или более, приблизительно трое, четверо, пять, шесть, семь или более суток и т. д., или любой другой соответствующий функционально определенный период (например, время, достаточное для индуцирования, обеспечения, усиления и/или модулирования физиологического ответа, ассоциированного с антителом, связывающимся с антигеном, и/или время, достаточное рекрутинга антителом эффекторной активности). Вариабельные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, в том числе с различными клетками иммунной системы (такими как эффекторные клетки) и компонентами системы комплемента, такими как C1q, первый компонент в классическом пути

активации комплемента. Антитело также может представлять собой биспецифическое антитело, диатело, мультиспецифическое антитело или подобную молекулу.

[0024] Используемый в настоящем документе термин «моноклональное антитело» относится к препарату молекул антител, которые рекомбинантно получают с одной первичной аминокислотной последовательностью. Композиция моноклонального антитела демонстрирует одну специфичность и аффинность связывания в отношении конкретного эпитопа. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, демонстрирующим одну специфичность связывания, которые имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие моноклональные антитела могут быть созданы с помощью гибридомы, которая содержит В-клетку, полученную от трансгенного или трансхромосомного отличного от человека животного, такого как трансгенная мышь, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитые с иммортализованной клеткой.

[0025] Термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое, по сути, не содержит другие антитела, обладающие другими антигенными специфичностями (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, по сути, не содержит антитела, которые специфически связываются с антигенами, отличными от TF). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами, такими как молекулы TF других видов. Более того, выделенное антитело может, по сути, не содержать другого клеточного материала и/или химикатов. Согласно одному варианту осуществления выделенное антитело содержит конъюгат антитела, присоединенный к другому средству (например, низкомолекулярному лекарственному средству). Согласно некоторым вариантам осуществления выделенное антитело против TF содержит конъюгат антитела против TF с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

[0026] Термин «человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в котором и FR, и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Более того, если антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела в соответствии с настоящим раскрытием могут включать в себя аминокислотные остатки, неcodируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации,

введенные с помощью произвольного или сайтспецифического мутагенеза *in vitro* или с помощью соматической мутации *in vivo*). Однако используемый в настоящем документе термин «человеческое антитело» не предназначен для охватывания антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мышь, были привиты на человеческие каркасные последовательности. Термины «человеческие антитела» и «полностью человеческие антитела» используют синонимически.

[0027] Используемый в настоящем документе термин «гуманизированное антитело» относится к генетически сконструированному не являющемуся человеческим антителу, которое содержит константные домены человеческого антитела и не являющиеся человеческими переменные домены, модифицированные для обеспечения высокого уровня гомологии последовательностей в отношении человеческих переменных доменов. Это может быть достигнуто путем прививания шести определяющих комплементарность областей (CDR) не являющегося человеческим антитела, которые вместе образуют антигенсвязывающий сайт, в гомологичную человеческую акцепторную каркасную область (FR) (см. WO92/22653 и EP0629240). Для полного восстановления аффинности связывания и специфичности исходного антитела может потребоваться замена каркасных остатков из исходного антитела (т. е. не являющегося человеческим антителом) в человеческих каркасных областях (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 не являющиеся человеческими последовательности CDR, главным образом человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или более обратных мутаций аминокислот в не являющейся человеческой аминокислотной последовательности, и полностью человеческие константные области. Необязательно, дополнительные модификации аминокислот, которые не обязательно являются обратными мутациями, могут быть применены для получения гуманизированного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства.

[0028] Используемый в настоящем документе термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором переменная область происходит от отличного от человека вида (например, происходит от грызунов), и константная область происходит от другого вида, такого как человек. Химерные антитела могут быть созданы путем конструирования антител. Термин «конструирование антител» является термином, характерным для различных видов модификаций антител, и относится к процессу, хорошо известному специалисту. В частности,

химерное антитело может быть получено с использованием стандартных методик на основе ДНК, описанных в Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может быть генетически или ферментативно сконструированным рекомбинантным антителом. Специалисту известно о создании химерного антитела, и, таким образом, создание химерного антитела в соответствии с настоящим изобретением может быть выполнено другими способами, кроме описанных в настоящем документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтических применений разработаны для снижения иммуногенности антител. Обычно они могут содержать не являющиеся человеческими (например, мышинные) переменные области, которые являются специфическими для представляющего интерес антигена, и человеческие константные домены тяжелой и легкой цепей антитела. Термины «переменная область» или «переменные домены», используемые в контексте химерных антител, относятся к области, которая содержит CDR и каркасные области как тяжелой, так и легкой цепей иммуноглобулина.

[0029] Термин «антитело против антигена» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, антитело против TF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF. В качестве другого примера, антитело против VEGF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном VEGF.

[0030] Термин «антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфического связывания с антигеном, связываемым целым антителом. Примеры фрагментов антитела (например, антигенсвязывающего фрагмента) содержат без ограничения Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; дипептида; линейные антитела; одноцепочечные молекулы антител (например, scFv) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антитела. Расщепление антител папаином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых «Fab»-фрагментами, каждый с одним антигенсвязывающим сайтом, и остаточный «Fc»-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает F(ab')₂-фрагмент, который имеет два антигенсвязывающих сайта и все еще способен перекрестно связывать антиген.

[0031] Термин «процент (%) идентичности последовательностей» в отношении эталонной полипептидной последовательности определяют как процент аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введение

гэпов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности последовательности данной аминокислотной последовательности А с данной аминокислотной последовательностью В или по отношению к таковой (что, в качестве альтернативы, может быть сформулировано как данная аминокислотная последовательность А, которая имеет определенный % идентичности последовательностей или характеризуется определенным % идентичности последовательностей с данной аминокислотной последовательностью В или по отношению к таковой) рассчитывается следующим образом:

$$100 \text{ умножить на дробь } X/Y,$$

при этом X представляет собой число аминокислотных остатков, оцениваемых как идентичные совпадения по последовательности в этой программе при выравнивании А и В, и при этом Y представляет собой общее число аминокислотных остатков в В. Следует учитывать, что, если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, то % идентичности последовательностей А и В не будет равняться % идентичности последовательностей В и А.

[0032] Используемые в настоящем документе термины «связывание», «связывает» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с предварительно определенным антигеном обычно представляют собой связывание с аффинностью, соответствующей K_D приблизительно 10^{-6} М или меньше, например 10^{-7} М или меньше, например, приблизительно 10^{-8} М или меньше, например, приблизительно 10^{-9} М или меньше, приблизительно 10^{-10} М или меньше, или приблизительно 10^{-11} М или даже меньше, при определении, например, с помощью технологии биослойной интерферометрии (BLI) на приборе Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве аналита, и при этом антитело связывается с предварительно определенным антигеном с аффинностью,

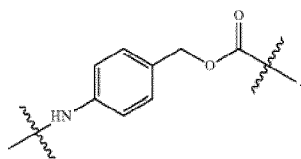
соответствующей K_D , которая по меньшей мере в десять раз ниже, например, по меньшей мере в 100 раз ниже, например по меньшей мере в 1000 раз ниже, например, по меньшей мере в 10000 раз ниже, например, по меньшей мере в 100000 раз ниже, чем его K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином), отличным от предварительно определенного антигена или близкородственного антигена. Величина, на которую K_D связывания является более низкой, зависит от K_D антитела, так что, если K_D антитела очень низкая, то величина, на которую K_D связывания с антигеном является более низкой, чем K_D связывания с неспецифическим антигеном, может быть по меньшей мере 10000-кратной (то есть антитело является высокоспецифическим).

[0033] Используемый в настоящем документе термин « K_D » (M) относится к равновесной константе диссоциации конкретного взаимодействия антитела с антигеном. Аффинность, используемая в настоящем документе, и K_D находятся в обратной зависимости, то есть более высокая аффинность подразумевает более низкую K_D , а более низкая аффинность подразумевает более высокую K_D .

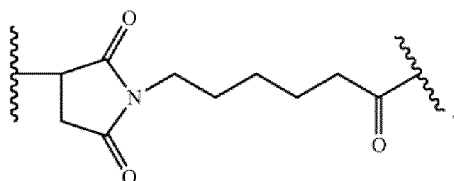
[0034] Термин «ADC» относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу против TF, которое связано с фрагментом лекарственного средства (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

[0035] Сокращения «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0036] Сокращение «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0037] Сокращение «MC» относится к удлинителю малеимидакапроилу:



[0038] Термин «Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

[0039] Термин «рак» относится к обширной группе различных заболеваний, характеризующих неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Термин «рак» или «раковая ткань» может включать в себя опухоль. Нерегулируемое деление и рост клеток приводят к образованию злокачественных опухолей, которые прорастают в соседние ткани, а также могут метастазировать в дистальные части организма через лимфатическую систему или кровотоки. После метастазирования можно сказать, что дистальные опухоли «произошли от» предметастизирующей опухоли. Например, «опухоль, происходящая из» рака шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазирующего рака шейки матки.

[0040] Термин «лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу выполняемого вмешательства или процесса, или к введению активного средства субъекту с целью обращения, облегчения, ослабления, подавления, замедления или предупреждения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание представляет собой рак.

[0041] Термин «субъект» содержит любого человека или отличного от человека животного. Термин «отличное от человека животное» содержит без ограничения позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект», «больной» и «индивидуум» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0042] Термин «эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество», или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предупреждение ухудшения или инвалидности из-за заболевания. Способность терапевтического средства стимулировать регрессию заболевания может быть оценена с использованием различных способов, известных квалифицированному практикующему специалисту, например, на людях во время

клинических испытаний, на животных модельных системах, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*.

[0043] В качестве примера лечения опухолей, терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70%, или по меньшей мере на приблизительно 80%, по меньшей мере на приблизительно 90%, по меньшей мере на приблизительно 95%, по меньшей мере на приблизительно 96%, по меньшей мере на приблизительно 97%, по меньшей мере на приблизительно 98% или по меньшей мере на приблизительно 99% у получающего(их) лечение субъекта(ов) (например, одного или нескольких получающих лечение субъектов) по сравнению с не получающим(ими) лечение субъектом(ами) (например, с одним или несколькими не получающими лечение субъектами). Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100% у получающего(их) лечение субъекта(ов) (например, одного или нескольких получающих лечение субъектов) по сравнению с не получающим(ими) лечение субъектом(ами) (например, с одним или несколькими не получающими лечение субъектами).

[0044] Согласно другим вариантам осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться на протяжении периода по меньшей мере приблизительно 20 суток, по меньшей мере приблизительно 30 суток, по меньшей мере приблизительно 40 суток, по меньшей мере приблизительно 50 суток или по меньшей мере приблизительно 60 суток.

[0045] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитела против TF-лекарственное средство или антитела против VEGF) содержит «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту с риском развития рака (например, субъекту с предраковым состоянием) или страдающему рецидивом рака, ингибирует развитие или рецидив рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество предупреждает развитие или рецидив рака полностью. Термин «подавление» развития или

рецидива рака означает либо снижение вероятности развития или рецидива рака, либо предупреждение развития или рецидива рака полностью.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитела против ТF-лекарственное средство или антитела против VEGF), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

[0047] Термин «паттерн иммуноопосредованного ответа» относится к паттерну клинического ответа, зачастую наблюдаемого у раковых больных, получавших лечение иммунотерапевтическими средствами, которые обеспечивают противоопухолевые эффекты путем индуцирования специфических в отношении рака иммунных ответов или путем модификации нативных иммунных процессов. Такой паттерн ответа характеризуется полезным терапевтическим эффектом, что следует за первоначальным увеличением опухолевой нагрузки или появлением новых очагов поражений, что при оценке традиционных химиотерапевтических средств было классифицировано как прогрессирование заболевания и было синонимом неэффективности лекарственного средства. Соответственно, для надлежащей оценки иммунотерапевтических средств может потребоваться длительного мониторинга эффектов этих средств в отношении целевого заболевания.

[0048] В качестве примера, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака до точки его устранения. Термин «способствование регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства, отдельно или в комбинации с противораковым средством, приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждение ухудшения или инвалидности из-за поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения содержат как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у больного. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или других неблагоприятных физиологических эффектов на клеточном уровне, уровне органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающих в результате введения лекарственного средства.

[0049] Термин «устойчивый ответ» относится к устойчивому эффекту в отношении снижения роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким же или меньшим по сравнению с размером в начале фазы введения. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивый ответ имеет продолжительность, которая по меньшей мере равна продолжительности лечения или по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза превышает продолжительность лечения.

[0050] Используемый в настоящем документе термин «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех целевых очагов поражения; термин «частичный ответ» или «PR» относится по меньшей мере к 30% уменьшению суммы самых длинных диаметров (SLD) целевых очагов поражений, с учетом в качестве эталона исходного SLD; и термин «стабильное заболевание» или «SD» не относится ни к достаточному уменьшению целевых очагов поражений, чтобы квалифицироваться как PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицироваться как PD, с учетом в качестве эталона наименьшего SLD с момента начала лечения.

[0051] Используемый в настоящем документе термин «выживаемость без прогрессирования» или «PFS» относится к отрезку времени в ходе лечения и после лечения, в течение которого заболевание, подлежащее лечению (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать в себя количество времени, в течение которого больные испытывали полный ответ или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого больные переживали стабильное заболевание.

[0052] Используемый в настоящем документе термин «общая частота ответа» или «ORR» относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

[0053] Используемый в настоящем документе термин «общая выживаемость» или «OS» относится к проценту индивидуумов в группе, которые, вероятно, будут живы после определенного периода времени.

[0054] Используемый в настоящем документе термин «доза на основе массы» означает, что дозу, вводимую субъекту, рассчитывают на основе массы субъекта. Например, если субъекту с массой тела 60 кг требуется 2,0 мг/кг антитела против VEGF или конъюгата антитела против TF-лекарственное средство, то можно рассчитать и использовать соответствующее количество антитела против VEGF или конъюгата антитела против TF-лекарственное средство (т. е. 120 мг) для введения указанному субъекту.

[0055] Использование термина «фиксированная доза» применительно к способу в соответствии с настоящим раскрытием означает, что субъекту вводят два или более разных антитела (например, антитело против VEGF и конъюгат антитело против TF-лекарственное средство) в конкретных (фиксированных) отношениях одного к другому. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на количестве (например, мг) антител. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) антител. Например, отношение 3:1 антитела против VEGF к конъюгату антитело против TF-лекарственное средство, вводимых субъекту, может означать что субъекту вводят приблизительно 240 мг антитела против VEGF и приблизительно 80 мг конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или приблизительно 3 мг/мл антитела против VEGF и приблизительно 1 мг/мл конъюгата антитело против TF-лекарственное средство.

[0056] Использование термина «постоянная доза» в отношении способов и доз в соответствии с настоящим раскрытием означает дозу, которую вводят субъекту без учета массы или площади поверхности тела (BSA) субъекта. Поэтому постоянную дозу обеспечивают не как дозу в мг/кг, а как абсолютное количество средства (например, конъюгата антитело против TF-лекарственное средство и/или антитела против VEGF). Например, субъект с массой тела 60 кг и субъект с массой тела 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, 240 мг конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или, например, 240 мг антитела против VEGF).

[0057] Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимыми с другими ингредиентами, входящими в состав, и/или с млекопитающим, подлежащим лечению таковыми.

[0058] Используемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения в соответствии с настоящим изобретением. Примеры солей содержат без ограничения соли сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат «мезилат», этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т. е. 4,4'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)),

соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может иметь включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Более того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, может быть несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0059] Термин «процесс введения» или «введение» относится к физическому введению терапевтического средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Иллюстративные пути введения для конъюгата антитела против TF-лекарственное средство и/или антитела против VEGF содержат внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, инъекционный или инфузионный путь (например, внутривенная инфузия). Используемая в настоящем документе фраза «парентеральное введение» означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и содержит без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути содержат местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназальный, вагинальный, ректальный, сублингвальный или местный. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или на протяжении одного или нескольких продолжительных периодов.

[0060] Используемые в настоящем документе взаимозаменяемо термины «исходный» или «исходное значение» могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением терапии (например, конъюгата антитела против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе) или в начале введения терапии. Исходное значение можно сравнивать

с эталонным значением, чтобы определить уменьшение или улучшение симптома ассоциированного с TF заболевания и/или ассоциированного с VEGF заболевания, рассматриваемого в настоящем документе (например, рака шейки матки). Используемые в настоящем документе взаимозаменяемо термины «эталон» или «эталонное значение» могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения терапии (например, конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе). Эталонное значение может быть измерено один или более раз во время режима введения дозы или цикла лечения или по завершении режима введения дозы или цикла лечения. Термин «эталонное значение» может представлять абсолютное значение, относительное значение, значение, имеющее верхний и/или нижний предел, диапазон значений, среднее значение, медианное значение, усредненное значение или значение, сравниваемое с исходным значением.

[0061] Подобным образом, термин «исходное значение» может представлять собой абсолютное значение, относительное значение, значение, имеющее верхний и/или нижний предел, диапазон значений, среднее значение, медианное значение; усредненное значение или значение, сравниваемое с эталонным значением. Эталонное значение и/или исходное значение может быть получено от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или от группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

[0062] Используемый в настоящем документе термин «монотерапия» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или антитело против VEGF является единственным противораковым средством, вводимым субъекту во время цикла лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические средства. Например, противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту с раком для лечения симптомов, связанных с раком, но не самого основного рака, в том числе, например, воспаления, боли, потери массы и общего недомогания, можно вводить на протяжении периода монотерапии.

[0063] Используемый в настоящем документе термин «нежелательное явление» (АЕ) представляет собой любые неблагоприятные и обычно непреднамеренные или нежелательные признак (включающий в себя аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медицинского лечения. Медицинское лечение может приводить к одному или нескольким ассоциированным АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковый или разный уровень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменить

нежелательные явления», означает режим лечения, который снижает частоту и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, ассоциированных с применением другого режима лечения.

[0064] Используемый в настоящем документе термин «тяжелое нежелательное явление» или «SAE» представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев.

- Является смертельным или опасным для жизни (в определении тяжелого нежелательного события «опасный для жизни» относится к событию, при котором больной подвергался риску смерти во время события; это не относится к событию, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более серьезным).

- Приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности.

- Является врожденной патологией/врожденным дефектом.

- Является значимым с медицинской точки зрения, т. е. определяется как событие, которое представляет опасность для больного или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предупреждения одного из перечисленных выше исходов. При принятии решения о том, является ли АЕ «значимым с медицинской точки зрения», необходимо использовать медицинское и научное суждение.

- Требуется стационарная госпитализация или продление существующей госпитализации, за исключением следующего: 1) плановое лечение или наблюдение за основным заболеванием, не связанное с каким-либо ухудшением состояния; 2) плановое или предварительно запланированное лечение ранее имеющегося состояния, которое не связано с изучаемым показанием и не ухудшилось с момента подписания информированного согласия; и 3) социальные причины и краткосрочный уход при отсутствии какого-либо ухудшения общего состояния больного.

[0065] Использование альтернативы (например, «или») следует понимать как одну, обе или любую комбинацию альтернатив. Используемое в настоящем документе единственное число следует понимать как «один или несколько» любых из упомянутых или перечисленных компонентов.

[0066] Термины «приблизительно» или «состоящий по сути из» относятся к значению или композиции, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибок для конкретного значения или композиции, определяемого специалистом в данной области, что будет отчасти зависеть от того, как значение или композицию измеряют или определяют, т. е. от пределов системы измерения. Например, термины «приблизительно» или «состоящий по сути из» могут

означать в пределах 1 или более чем 1 стандартное отклонение в соответствии с практикой в уровне техники. В качестве альтернативы, термины «приблизительно» или «состоящий по сути из» могут означать диапазон до 20%. Более того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. Если в настоящей заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или композиции, если не указано иное, то следует учитывать, что значение терминов «приблизительно» или «состоящий по сути из» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этих конкретных значения или композиции.

[0067] Используемые в настоящем документе термины «один раз приблизительно каждую неделю», «один раз приблизительно каждые две недели» или любые другие аналогичные термины интервалов введения дозы означают приблизительные числа. Термин «один раз приблизительно каждую неделю» может включать в себя каждые семь суток $\pm$ одни сутки, т. е. каждые шесть суток или каждые восемь суток. Термин «один раз приблизительно каждые две недели» может включать в себя каждые четырнадцать суток $\pm$ двое суток, т. е. от каждых двенадцати суток до каждых шестнадцати суток. Термин «один раз приблизительно каждые три недели» может включать в себя каждые двадцать одни сутки $\pm$ трое суток, т. е. от каждых восемнадцати суток до каждых двадцати четырех суток. Подобные приближения применяют, например, к фразам «один раз приблизительно каждые четыре недели», «один раз приблизительно каждые пять недель», «один раз приблизительно каждые шесть недель» и «один раз приблизительно каждые двенадцать недель». Согласно некоторым вариантам осуществления интервал введения дозы один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любые сутки первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любые сутки на шестой или двенадцатой неделе. соответственно. Согласно другим вариантам осуществления интервал введения дозы один раз приблизительно каждые шесть недель или один раз приблизительно каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенные сутки первой недели (например, в понедельник), а затем следующую дозу вводят в те же сутки шестой или двенадцатой недели (т. е. в понедельника), соответственно.

[0068] Как описывается в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий в себя значение любого целого числа в упомянутом диапазоне и, при необходимости, его дроби (такие как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

[0069] Различные аспекты настоящего раскрытия более подробно описаны в следующих подразделах.

II. Комбинированная терапия

[0070] Согласно одному аспекту настоящего изобретения представлены конъюгаты антитело против TF-лекарственное средство, которые связывается с TF, для применения в лечении рака шейки матки, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым

вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии (например, рак шейки матки 3 стадии, или рак шейки матки 4 стадии, или метастатический рак шейки матки). Согласно некоторым вариантам осуществления запущенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет повторный, рецидивирующий и/или метастатический рак шейки матки.

[0071] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к антителу против VEGF или его антигенсвязывающему фрагменту для применения в лечении рака шейки матки, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF представляет собой тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его

антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии (например, рак шейки матки 3 стадии, или рак шейки матки 4 стадии, или метастатический рак шейки матки). Согласно некоторым вариантам осуществления запущенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет повторный, рецидивирующий и/или метастатический рак шейки матки.

А. Антитело против TF

[0072] Обычно антитела против TF в соответствии с настоящим раскрытием связывают TF, например, человеческий TF, и оказывают цитостатические и цитотоксические эффекты на злокачественные клетки, такие как клетки рака шейки матки. Антитела против TF в соответствии с настоящим раскрытием предпочтительно являются моноклональными и могут быть мультиспецифическими, человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепочечными антителами, Fab-фрагментами, F(ab')-фрагментами, фрагментами, продуцируемыми библиотекой экспрессии Fab, и связывающими TF фрагментами любого из перечисленных выше. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела против TF в соответствии с настоящим раскрытием специфически связывают TF. Молекулы иммуноглобулина в соответствии с настоящим раскрытием могут принадлежать любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия антитела против TF представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), описываемые в настоящем документе, и содержат без ограничения Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, связанные дисульфидом Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие либо V_L, либо V_H домен. Антигенсвязывающие фрагменты, в том числе одноцепочечные антитела, могут включать в себя вариабельную(ые) область(области) отдельно или в комбинации с целыми или частичными из следующих: шарнирная область, CH1, CH2, CH3 и CL домены. В настоящее описание также включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной(ых) области(ей) с шарнирной областью, CH1, CH2, CH3 и CL доменами. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела против TF или их

антигенсвязывающие фрагменты происходят из человека, мышинных (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюжьих, лошади или курицы.

[0074] Антитела против TF в соответствии с настоящим раскрытием могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или могут обладать большей мультиспецифичностью. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными в отношении разных эпитопов TF или могут быть специфическими как в отношении TF, так и в отношении гетерологичного белка. См., например, публикации PCT WO93/17715, WO92/08802, WO91/00360, WO92/05793, Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69, патенты США №№ 4474893, 4714681, 4925648, 5573920, 5601819, Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[0075] Антитела против TF в соответствии с настоящим раскрытием могут быть описаны или указаны с учетом конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR или FR можно легко определить с использованием любой из ряда хорошо известных схем, в том числе схем, описанных в Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»); Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации «Chothia»); MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745" (схема нумерации «Contact»), Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (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 данной CDR могут варьировать в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «CDR», или «определяющая комплементарность область», или отдельные заданные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области (например, его вариабельной области) следует понимать, как охватывающие одну (или конкретную) CDR, как определено любой из упомянутых выше схем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в данной аминокислотной последовательности V_H или V_L области, то следует учитывать, что такая CDR имеет последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в

вариабельной области, как определено любой из упомянутых выше схем. Может быть определена схема идентификации конкретной CDR или нескольких CDR, например, CDR, определяемой способом Kabat, Chothia, ABM или IMGT.

[0076] Последовательности CDR антител против TF в конъюгатах антител против TF-лекарственное средство, представленных в настоящем документе, соответствуют схеме нумерации IMGT, описанной в работе Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления антитела в соответствии с настоящим раскрытием содержат одну или более CDR антитела 011. См. WO2011/157741 и WO2010/066803. Настоящее раскрытие охватывает антитело или его производное, включающее в себя вариабельный домен тяжелой или легкой цепи, при этом указанный вариабельный домен содержит (a) ряд из трех CDR, при этом указанный ряд CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (b) ряд из четырех каркасных областей, при этом указанный ряд каркасных областей отличается от ряда каркасных областей в моноклональном антителе 011, и при этом указанное антитело или его производное связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[0078] Согласно одному аспекту антитела против TF, которые конкурируют с тизотумабом за связывание с TF, также представлены в настоящем документе. Антитела против TF, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб, также представлены в настоящем документе.

[0079] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR тизотумаба.

[0080] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и/или при этом вариабельная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела против TF определяются по схеме нумерации IMGT.

[0081] Антитело против TF, описываемое в настоящем документе, может включать в себя любую подходящую каркасную последовательность переменного домена, при условии, что антитело сохраняет способность связывать TF (например, человеческий TF). Используемые в настоящем документе каркасные области тяжелой цепи обозначают «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначают «LC-FR1-FR4». Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF содержит каркасную последовательность переменного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 9, 10, 11 и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF содержит каркасную последовательность переменного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 13, 14, 15 и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против TF, описываемых в настоящем документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTTY
TDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGT LVTVSS

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

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITTCRASQGISSLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYN SYPTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO: 8).

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против TF, описываемых в настоящем документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующие:

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO: 1)),
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO: 2)) и
- c) CDR-H3 (ARSPWGYYLDS (SEQ ID NO: 3)).

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против TF, описываемых в настоящем документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующие:

- a) HC-FR1 (EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 9)),
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO: 10)),
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO: 11)) и
- d) HC-FR4 (WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 12)).

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против TF, описываемых в настоящем документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующие:

- 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)).

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против TF, описываемых в настоящем документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующие:

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

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против TF, которое связывается с TF (например, человеческим TF), при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, включающий в себя:

- (1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9,
- (2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1,
- (3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 10,
- (4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2,
- (5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 11,
- (6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и
- (7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12,

и/или

(b) переменный домен легкой цепи, включающий в себя:

- (1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13,
- (2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4,
- (3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14,
- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5,
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 15,
- (6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, и
- (7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 16.

[0088] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, или включающее в себя переменный домен легкой

цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и включающее в себя переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, человеческим TF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или делетировано в SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 7, включающую в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против TF, включающее в себя 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, человеческим TF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или делетировано в SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF содержит последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 8, включающую в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-L1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, (b) CDR-L2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и (c) CDR-L3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF содержит вариабельный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше, и вариабельный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, представленных выше. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 7 и последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 8, в том числе посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF из конъюгата антитело против TF-лекарственное средство содержит: i) тяжелую цепь CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, тяжелую цепь CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, тяжелую цепь CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и ii) легкую цепь CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, легкую цепь CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и легкую цепь CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела против TF определяются по схеме нумерации IMGT.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF из конъюгата антитело против TF-лекарственное средство содержит: i) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF из конъюгата антитело против TF-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело.

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF из конъюгата антитело против TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, описанное в WO2011/157741 и WO2010/066803.

[0096] Антитела против TF в соответствии с настоящим изобретением также могут быть описаны или определены с учетом их аффинности связывания с TF (например, человеческим TF). Предпочтительные аффинности связывания содержат таковые с константой диссоциации или K_d менее чем 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.

[0097] Насчитывают пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, имеющих тяжелые цепи, обозначаемые α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α дополнительно делятся на подклассы, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (обзор в работе Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых подходят для применения согласно некоторым из вариантов осуществления в настоящем документе. Распространенные аллотипические варианты в человеческих популяциях обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. Согласно любым из вариантов осуществления в настоящем документе антитело может включать в себя Fc-область тяжелой цепи, включающую в себя Fc-область человеческого IgG. Согласно следующим вариантам осуществления Fc-область человеческого IgG содержит человеческий IgG1.

[0098] Антитела также содержат производные, которые являются модифицированными, т. е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное

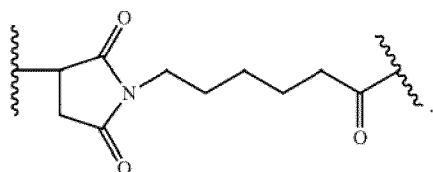
присоединение не препятствует связыванию антитела с ТФ или оказанию цитостатического или цитотоксического действия на клетки HD. Например, но не в качестве ограничения, производные антител содержат антитела, которые были модифицированы, например, гликозилированием, ацетилированием, пэгилированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т. д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть выполнена известными методиками, включающими в себя без ограничения специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т. д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

В. Структура конъюгата антитело-лекарственное средство

[0099] Согласно некоторым аспектам конъюгаты антитело против ТФ-лекарственное средство, описываемые в настоящем документе, содержат линкер между антителом против ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер является расщепляемым линкером. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер является расщепляемым линкером.

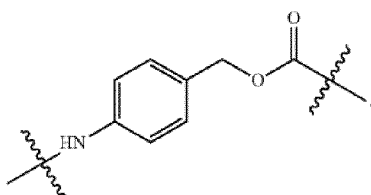
[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, включающий в себя малеимидакапроил (МС), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (РАВ). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой МС-vc-РАВ-, в которой:

a) МС представляет собой



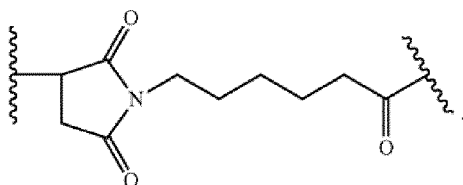
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) РАВ представляет собой



[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, включающий в себя малеимидакапроил (МС). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой МС-, в которой:

а) МС представляет собой

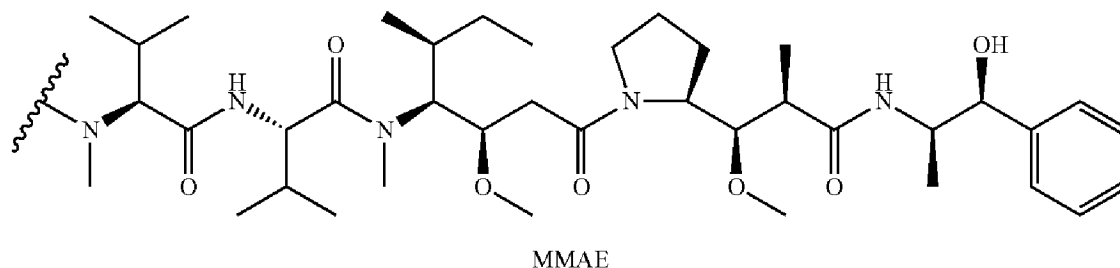


[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного путем частичного или полного восстановления антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного путем частичного восстановления антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного путем полного восстановления антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0103] Согласно некоторым аспектам конъюгаты антитело против ТФ-лекарственное средство, описываемые в настоящем документе, содержат линкер, описываемый в настоящем документе, между антителом против ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Было показано, что ауристатинны влияют на динамику микротрубочек, гидролиз GTP и ядерное и клеточное деление (см. Woyke et al (2001))

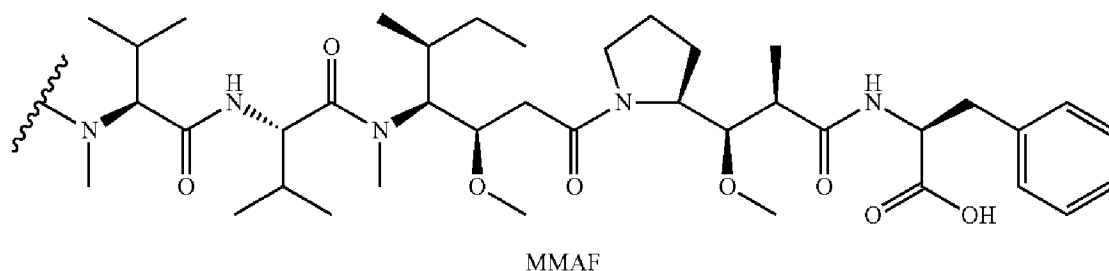
Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12): 3580-3584), обладают противораковой (см. патент США № 5663149) и противогрибковой активностью (см. Pettit *et al.*, (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Например, ауристатин Е может реагировать с пара-ацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕВВ, соответственно. Другие типичные производные ауристатина содержат АРР, ММАF (монометилауристатин F) и ММАЕ (монометилауристатин E). Подходящие ауристатины и аналоги, производные и пролекарства ауристатина, а также подходящие линкеры для конъюгирования ауристатинов с Ab описаны, например, в патентах США №№ 5635483, 5780588 и 6214345, а также в публикациях международных заявок на выдачу патентов WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгатов антител против TF-лекарственное средство, описываемых в настоящем документе, цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристатин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное. Согласно некоторым вариантам осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин или его функциональный аналог (например, его функциональный пептид) или его функциональное производное.

[0104] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ):



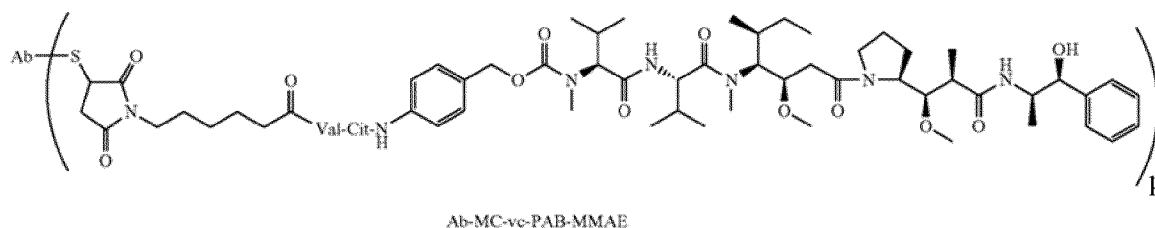
в котором волнистой линией показан сайт присоединения для линкера.

[0105] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин F (ММАF):



в котором волнистой линией показан сайт присоединения для линкера.

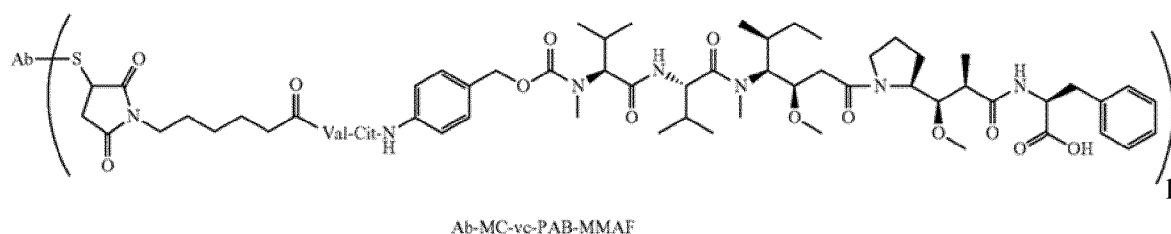
[0106] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой MC-vc-PAB-, и присоединен к MMAE. Полученный в результате линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAE, также обозначается vcMMAE. Фрагмент линкер-лекарственное средство vcMMAE и способы конъюгации раскрываются в WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Если vcMMAE присоединен к антителу против TF или его антигенсвязывающему фрагменту, описываемому в настоящем документе, то полученная в результате структура представляет собой:



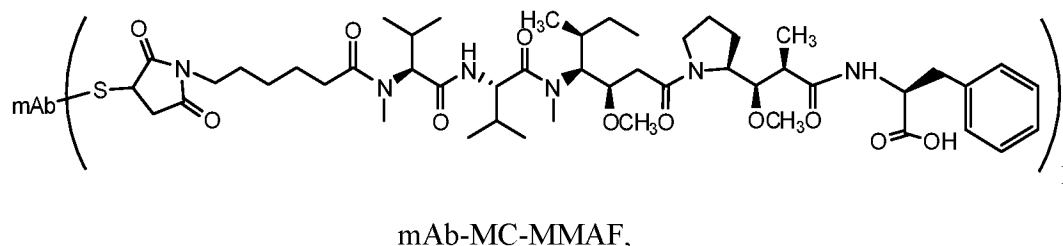
в которой p означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может равняться 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют хроматографией с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения загруженных лекарственным средством соединений на основании возрастающей гидрофобности, при этом наименее гидрофобная, неконъюгированная форма, элюируется первой, а наиболее гидрофобная форма 8-лекарственное средство элюируется последней, при этом процент площади пика представляет относительное распределение конкретных загруженных лекарственным средством соединений конъюгата антитело-лекарственное средство. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам

осуществления р измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи, а также их соответствующие загруженные лекарственным средством формы на колонке RP, при этом процентный пик, являющийся результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в комбинации с заданной загрузкой лекарственным средством для каждого пика, используют для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителу. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0107] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой MC-vc-PAB- и присоединяется к MMAF. Полученный в результате линкер-ауристатин MC-vc-PAB-MMAF также обозначают vcMMAF. Согласно другому варианту осуществления нерасщепляемый линкер MC присоединяется к MMAF. Полученный в результате линкер-ауристатин MC-MMAF также обозначают mcMMAF. Фрагменты линкер-лекарственное средство vcMMAF и mcMMAF, а также способы конъюгации раскрываются в WO2005081711 и US7498298. Если vcMMAF или mcMMAF присоединен к антителу против TF или его антигенсвязывающему фрагменту, описываемому в настоящем документе, то полученная в результате структура представляет собой:



ИЛИ



в которой р означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, р может равняться 3-5, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, а Ab или mAb обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в

настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение r в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления r измеряют хроматографией с гидрофобным взаимодействием (HIC), например, путем разделения загруженных лекарственным средством соединений на основании возрастающей гидрофобности, при этом наименее гидрофобная, неконъюгированная форма, элюируется первой, а наиболее гидрофобная форма 8-лекарственное средство элюируется последней, при этом процент площади пика представляет относительное распределение конкретных загруженных лекарственным средством соединений конъюгата антитело-лекарственное средство. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления r измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), например, сначала выполняя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкую и тяжелую цепи, а также их соответствующие загруженные лекарственным средством формы на колонке RP, при этом процентный пик, являющийся результатом интеграции пиков легкой цепи и тяжелой цепи, в комбинации с заданной загрузкой лекарственным средством для каждого пика, используют для расчета средневзвешенного отношения лекарственного средства к антителу. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0108] Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

С. Антитело против VEGF

[0109] Обычно антитела против VEGF или их антигенсвязывающие фрагменты в соответствии с настоящим раскрытием связываются с VEGF, например, с человеческим VEGF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и

вариабельную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242).

[0110] Антитела против VEGF в соответствии с настоящим раскрытием предпочтительно являются моноклональными и могут быть мультиспецифическими, человеческими, гуманизированными или химерными антителами, одноцепочечными антителами, Fab-фрагментами, F(ab')-фрагментами, фрагментами, полученными с помощью библиотеки экспрессии Fab, и связывающими VEGF фрагментами любого из перечисленных выше. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, специфически связывается с VEGF (например, человеческим VEGF). Молекулы иммуноглобулина в соответствии с настоящим раскрытием могут принадлежать любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), описываемые в настоящем документе, и содержат без ограничения Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, связанные дисульфидом Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие либо V_L, либо V_H домен. Антигенсвязывающие фрагменты, включая одноцепочечные антитела, могут включать в себя вариабельную(ые) область(области) отдельно или в комбинации с целыми или частичными из

следующих: шарнирная область, CH1, CH2, CH3 и CL домены. В настоящее описание также включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной(ых) области(ей) с шарнирной областью, CH1, CH2, CH3 и CL доменами. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела против VEGF или их антигенсвязывающие фрагменты происходят из человека, мышинных (например, мыши и крысы), осла, овцы, кролика, козы, морской свинки, верблюжьих, лошади или курицы.

[0112] Антитела против VEGF в соответствии с настоящим раскрытием могут быть моноспецифическими, биспецифическими, триспецифическими или могут обладать большей мультиспецифичностью. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными в отношении разных эпитопов VEGF или могут быть специфическими как в отношении VEGF, так и в отношении гетерологичного белка. См., например, публикации PCT WO93/17715, WO92/08802, WO91/00360, WO92/05793, Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69, патенты США №№ 4474893, 4714681, 4925648, 5573920, 5601819, Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[0113] Антитела против VEGF в соответствии с настоящим раскрытием могут быть описаны или указаны с учетом конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR или FR можно легко определить с использованием любой из ряда хорошо известных схем, в том числе схем, описанных в Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации «Chothia»), MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745" (схема нумерации «Contact»); Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (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 данной CDR могут варьировать в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «CDR», или «определяющую комплементарность область», или отдельные заданные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области (например, его вариабельной области) следует понимать, как охватывающие одну (или конкретную) CDR, как

определено любой из упомянутых выше схем. Например, если указано, что конкретная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в данной аминокислотной последовательности V_H или V_L области, то следует учитывать, что такая CDR имеет последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в варибельной области, как определено любой из упомянутых выше схем. Может быть определена схема идентификации конкретной CDR или нескольких CDR, например, CDR, определяемой способом Kabat, Chothia, ABM или IMGT.

[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления антитела против VEGF в соответствии с настоящим раскрытием содержат CDR антитела бевацизумаб, которое также известно как A4.6.1. См. патент США № 6884879. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела бевацизумаб определяют с использованием схемы нумерации Kabat (Kabat, E. A., et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242). Настоящее раскрытие охватывает антитело или его производное, включающее в себя варибельный домен тяжелой или легкой цепи, при этом указанный варибельный домен содержит (a) ряд из трех CDR, при этом указанный ряд CDR происходит из моноклонального антитела бевацизумаба, и (b) ряд из четырех каркасных областей, при этом указанный ряд каркасных областей отличается от ряда каркасных областей в моноклональном антителе бевацизумаб, и при этом указанное антитело против VEGF или его производное связывается с VEGF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Антитело бевацизумаб также известно как AVASTIN®.

[0115] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против VEGF, включающее в себя варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, при этом варибельная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и при этом варибельная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0116] Согласно одному варианту осуществления антитело против VEGF содержит переменный домен легкой цепи, включающий в себя каркасную последовательность и гиперпеременные области, при этом каркасная последовательность содержит аминокислотные последовательности LC-FR1-LC-FR4 под 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 под SEQ ID NO: 20; CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21; и CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0117] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGPT
YAADFRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 31), а переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFS
GSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 32).

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующие:

- a) CDR-H1 (GYTFTNYGMN (SEQ ID NO: 17)),
 - b) CDR-H2 (WINTYTGPTYAADFRR (SEQ ID NO: 18)) и
 - c) CDR-H3 (YPHYGSSHWYFDV (SEQ ID NO: 19)).
- Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующие:

- a) HC-FR1 (EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 23)),
- b) HC-FR2 (WVRQAPGKGLEWVG (SEQ ID NO: 24)),
- c) HC-FR3 (RFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 25)) и

d) HC-FR4 (WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 26)).

[0120] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующие:

a) CDR-L1 (SASQDISNYLN (SEQ ID NO: 20)),

b) CDR-L2 (FTSSLHS (SEQ ID NO: 21)) и

c) CDR-L3 (QQYSTVPWT (SEQ ID NO: 22)). Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующие:

a) LC-FR1 (DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (SEQ ID NO: 27)),

b) LC-FR2 (WYQQKPGKAPKVLIIY (SEQ ID NO: 28)),

c) LC-FR3 (GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 29)) и

d) LC-FR4 (FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 30)).

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против VEGF, которое связывается с VEGF (например, человеческим VEGF), при этом антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, включающий в себя:

(1) HC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 23,

(2) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17,

(3) HC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24,

(4) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18,

(5) HC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 25,

(6) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и

(7) HC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26,

и/или

(b) переменный домен легкой цепи, включающий в себя:

(1) LC-FR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27,

(2) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20,

(3) LC-FR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 28,

- (4) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21,
- (5) LC-FR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29,
- (6) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22, и
- (7) LC-FR4, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 30.

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0123] Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против VEGF, включающее в себя переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, или включающее в себя переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32. Согласно одному аспекту в настоящем документе представлено антитело против VEGF, включающее в себя переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и включающее в себя переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против VEGF, включающее в себя 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с VEGF (например, человеческим VEGF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или делетировано в SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 31, включающую в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR

выбранных из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлено антитело против VEGF включающее в себя 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым 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 в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с VEGF (например, человеческим VEGF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего от 1 до 10 аминокислот было заменено, вставлено и/или делетировано в SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т. е. в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF содержит последовательность переменного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 32, включающую в себя посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR выбранных из: (a) CDR-L1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, (b) CDR-L2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и (c) CDR-L3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF содержит переменный домен тяжелой цепи как в любом из вариантов осуществления, представленных выше, и переменный домен легкой цепи как в любом из вариантов осуществления, представленных выше. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит

последовательность вариабельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 31 и последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 32, в том числе посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF содержит: i) тяжелую цепь CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, тяжелую цепь CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, тяжелую цепь CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и ii) легкую цепь CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, легкую цепь CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и легкую цепь CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat.

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF содержит: i) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и ii) аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления антител против VEGF, описываемых в настоящем документе, тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGPT
YAADFRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYGSSHWYFDVWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 33), а легкая цепь содержит
аминокислотную последовательность
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFS
GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK

SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 34).

[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой моноклональное антитело.

[0131] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб, который также известен как AVASTIN® и антитело A.4.6.1, как описывается в патенте США № 6884879 и в Presta et al., Cancer Res., 1997, 57:4593-4599.

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb (Amgen, США), бевацизумаба-bvzr (Pfizer, США), FKB238 (AstraZeneca/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics, США/Япония), BCD-021 (Biocad, Россия), BCD500 (BIOCND, Южная Корея), Krabeva (Biocon, Индия), BI 695502 (Boehringer Ingelheim, Германия), CT-P16 (Celltrion, Южная Корея), CHS-5217 (Coherus, США), DRZ_BZ (Dr Reddy's Laboratories, Индия), Cizumab (Hetero (Lupin), Индия), Bevax (mAbxience, Испания), ONS-1045 (Oncobiologics/Viopro, США), PF-06439535 (Pfizer, США), HD204 (Prestige Biopharma, Сингапур), Bevacirel (Reliance Life Sciences/Lupin, Индия) и SB8 (Samsung Bioepis (Biogen/Samsung)/Merck, Южная Корея, США). Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Бевацизумаб-awwb также известен как Mvasi® и ABP 215. Бевацизумаб-bvzr также известен как Zirabev®.

[0133] Антитела против VEGF в соответствии с настоящим изобретением также могут быть описаны или определены с учетом их аффинности связывания с VEGF (например, человеческим VEGF). Предпочтительные аффинности связывания содержат таковые с константой диссоциации или Kd менее чем 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.

[0134] Насчитывают пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, имеющих тяжелые цепи, обозначаемые α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α дополнительно делятся на подклассы, например, у людей экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (обзор в работе Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых подходят для применения согласно некоторым из вариантов осуществления в настоящем документе. Распространенные аллотипические варианты в человеческих популяциях обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. Согласно любым из вариантов осуществления в настоящем документе антитело может включать в себя Fc-область тяжелой цепи, включающую в себя Fc-область человеческого IgG. Согласно следующим вариантам осуществления Fc-область человеческого IgG содержит человеческий IgG1.

[0135] Антитела также содержат производные, которые являются модифицированными, т. е. путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с VEGF. Например, но не в качестве ограничения, производные антител содержат антитела, которые были модифицированы, например, гликозилированием, ацетилированием, пэгиллированием, фосфорилированием, амидированием, дериватизацией известными защитными/блокирующими группами, протеолитическим расщеплением, связыванием с клеточным лигандом или другим белком и т. д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть выполнена известными методиками, включающими в себя без ограничения специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т. д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

D. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

[0136] Согласно некоторым аспектам также представлены в настоящем документе нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, или антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены векторы, включающие в себя нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, или антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, или антитело

против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Кроме того, в настоящем документе представлены клетки-хозяева, включающее в себя векторы, включающее в себя нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, или антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Способы получения антитела против TF, линкера и конъюгата антитело против TF-лекарственное средство описаны в патенте США № 9168314.

[0137] Антитела против TF, описываемые в настоящем документе, или антитела против VEGF, описываемые в настоящем документе, могут быть получены с помощью хорошо известных рекомбинантных методик с использованием хорошо известных систем вектора экспрессии и клеток-хозяев. Согласно одному варианту осуществления антитела получают в клетках CHO с использованием системы вектора экспрессии GS, как описано в De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, патенте США № 5981216, WO87/04462, EP323997, патенте США № 5591639, патенте США № 5658759, EP338841, патенте США № 5879936 и патенте США № 5891693.

[0138] После выделения и очистки антитела против TF из клеточной среды с использованием хорошо известных в уровне техники методик их конъюгируют с ауристатином через линкер, как описано в патенте США № 9168314.

[0139] Моноклональные антитела против TF, описываемые в настоящем документе, или антитела против VEGF, описываемые в настоящем документе, могут быть, например, получены с помощью гибридного способа, впервые описанного Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), или могут быть получены с помощью способов с использованием рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с использованием методик, описанных, например, Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991), и Marks *et al.*, *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела могут быть получены из любого подходящего источника. Таким образом, например, моноклональные антитела могут быть получены из гибридом, полученных из мышинных селезеночных В-клеток, полученных от мыши, иммунизированной представляющим интерес антигеном, например, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес антиген. Моноклональные антитела также могут быть получены из гибридом, происходящих из экспрессирующих антитела клеток иммунизированных людей или отличных от человека млекопитающих, таких как крысы, собаки, приматы и т. д.

[0140] Согласно одному варианту осуществления антитело (например, антитело против TF или антитело против VEGF) в соответствии с настоящим изобретением представляет собой человеческое антитело. Человеческие моноклональные антитела, направленные против TF или VEGF, могут быть созданы с использованием трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части человеческой иммунной системы, а не мышинной системы. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши содержат мышей, называемых в настоящем документе мышами HuMAb и мышами KM, соответственно, и совместно называемых в настоящем документе «трансгенными мышами».

[0141] Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует неперегруппированные последовательности человеческой тяжелой (μ и γ) и легкой цепи к иммуноглобулина вместе с целевыми мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы цепи μ и κ (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, мыши демонстрируют пониженную экспрессию мышинового IgM или κ и в ответ на иммунизацию, введенные трансгены человеческой тяжелой и легкой цепей подвергаются переключению классов и соматической мутации с образованием высокоаффинных IgG, κ моноклональных антител человека (Lonberg, N. *et al.* (1994), *supra*; обзор в работах 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 работах Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuaillon *et al.*, *J. Immunol.*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также патент США № 5545806, патент США № 5569825, патент США № 5625126, патент США № 5633425, патент США № 5789650, патент США № 5877397, патент США № 5661016, патент США № 5814318, патент США № 5874299, патент США № 5770429, патент США № 5545807, WO98/24884, WO94/25585, WO93/1227, WO92/22645, WO92/03918 и WO01/09187.

[0142] Мыши HCo7 имеют нарушение JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушение CMD в их эндогенных генах тяжелой цепи (как описано в примере 1 из WO01/14424), трансген KCo5 легкой цепи каппа человека (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген HCo7 тяжелой цепи человека (как описано в патенте США № 5770429).

[0143] Мыши HCo12 имеют нарушение JKD в их эндогенных генах легкой цепи (каппа) (как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), нарушение CMD в их эндогенных генах

тяжелой цепи (как описано в примере 1 из WO01/14424), трансген KCo5 легкой цепи каппа человека (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген HCo12 тяжелой цепи человека (как описано в примере 2 из WO01/14424).

[0144] Штамм трансгенных мышей HCo17 (см. также US 2010/0077497) создавали путем совместной инъекции вставки 80 тысяч оснований pH2 (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставки тысяч оснований pVX6 и фрагмента дрожжевой искусственной хромосомы – 460 тысяч оснований хромосомы yIgH24. Эту линию называли (HCo17) 25950. Затем линию (HCo17) 25950 скрещивали с мышами, имеющими мутацию CMD (описанную в примере 1 из публикации PCT WO01109187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KC05) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессировали трансгены тяжелой цепи и легкой цепи каппа иммуноглобулина человека на фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных локусов тяжелой цепи и легкой цепи каппа мыши.

[0145] Штамм трансгенных мышей HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена тяжелой цепи минилокуса 30 pH2, содержащего вариабельную область зародышевой линии (Vh) YAC yIgH10 и конструкции минилокуса pVx6 (описанной в WO09097006). Затем линию (HCo20) скрещивали с мышами, имеющими мутацию CMD (описанную в примере 1 публикации PCT WO01/09187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KC05) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессируют трансгены тяжелой цепи и легкой цепи каппа иммуноглобулина 10 человека на фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных локусов тяжелой цепи и легкой цепи каппа мыши.

[0146] Для создания мышей HuMab с полезными эффектами штамма Balb/c мышей HuMab скрещивали с мышами KCo05 [МК] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания штамма KC05 (как описано в Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) с мышами Balb/c дикого типа для создания мышей, как описано в WO09097006. С использованием этого скрещивания создавали гибриды Balb/c для штаммов HCo12, HCo17 и HCo20.

[0147] В мышинном штамме КМ эндогенный ген легкой цепи каппа мыши был гомозиготно разрушен, как описано в Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820 (1993), а эндогенный ген тяжелой цепи мыши был гомозиготно разрушен, как описано в примере 1 из WO01/09187. Этот мышинный штамм несет трансген легкой цепи каппа человека, KCo5, как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Этот мышинный штамм также несет трансхромосому тяжелой

цепи человека, состоящую из фрагмента хромосомы 14 hCF (SC20), как описано в WO02/43478.

[0148] Спленоциты этих трансгенных мышей могут быть использованы для создания гибридом, которые секретируют человеческие моноклональные антитела, в соответствии с хорошо известными методиками. Также могут быть получены человеческие моноклональные или поликлональные антитела в соответствии с настоящим изобретением или антитела в соответствии с настоящим изобретением, происходящие от других видов, трансгенно посредством создания другого отличного от человека млекопитающего или растения, которое является трансгенным по представляющим интерес последовательностям тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, и получения антитела в извлекаемой из них форме. Что касается трансгенного продуцирования у млекопитающих, антитела могут получены и извлечены из молока коз, коров или других млекопитающих. См., например, патент США № 5827690, патент США № 5756687, патент США № 5750172 и патент США № 5741957.

[0149] Кроме того, человеческие антитела в соответствии с настоящим изобретением или антитела в соответствии с настоящим изобретением от других видов могут быть получены с помощью технологий типа дисплея, включающих в себя без ограничения фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие методики, с использованием методик, хорошо известных в уровне техники, и полученные в результате молекулы могут быть подвергнуты дополнительному созреванию, например, созреванию аффинности, поскольку такие методики хорошо известны в уровне техники (см., например, 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), а также патент США № 5733743). Если дисплейные технологии используют для получения антител, не являющихся человеческими, то такие антитела могут быть гуманизированы.

III. Анализы связывания и другие анализы

[0150] Согласно одному аспекту антитело в соответствии с настоящим изобретением тестируют на предмет его антигенсвязывающей активности, например, известными способами, такими как иммуноферментный анализ (ELISA), иммуноблоттинг (например, вестерн-

блоттинг), проточная цитометрия (например, FACS™), иммуногистохимия, иммунофлуоресценция и т. д.

[0151] Согласно другому аспекту конкурентные анализы можно использовать для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из описываемых в настоящем документе антител за связывание с TF (например, тизотумабом) или VEGF (например, бевацизумабом). Перекрестно-конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности к перекрестной конкуренции в стандартных анализах связывания TF или VEGF, таких как анализ Biacore, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO2013/173223). Согласно некоторым вариантам осуществления такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом (например, линейным или конформационным эпитопом), с которым связывается любое из антител, описываемых в настоящем документе (например, тизотумаб или бевацизумаб). Подробные иллюстративные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, представлены в работе Morris "Epitope Mapping Protocols," в Methods in Molecular Biology Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996).

[0152] В иллюстративном конкурентном анализе иммобилизованный VEGF инкубируют в растворе, включающем в себя первое меченое антитело, которое связывается с VEGF (например, бевацизумаб), и второе немеченое антитело, которое подлежит тестированию на предмет его способности конкурировать с первым антителом за связывание с VEGF. Второе антитело могут присутствовать в гибридной надосадочной жидкости. В качестве контроля иммобилизованный VEGF инкубируют в растворе, включающем в себя первое меченое антитело, но не второе немеченое антитело. После инкубация при условиях, позволяющих связывание первого антитела с VEGF, избыточное несвязанное антитело удаляют и измеряют количество метки, ассоциированной с иммобилизованным VEGF. Если количество метки, ассоциированной с иммобилизованным VEGF, значительно снижается в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом, то это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с VEGF. 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 против VEGF конкурирует за связывание с VEGF с другим антителом против VEGF (например, бевацизумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с VEGF в конкурентном анализе на более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45%, более чем 50%, более чем 55%, более чем 60%, более чем 65%, более чем 70%, более чем 75%, более

чем 80%, более чем 85%, более чем 90% или более чем 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF не конкурирует за связывание с VEGF с другим антителом против VEGF (например, бевацизумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с VEGF в конкурентном анализе на менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1%. Согласно некоторым вариантам осуществления VEGF представляет собой человеческий VEGF.

[0153] Подобные конкурентные анализы можно выполнять для определения того, конкурирует ли антитело против TF с тизотумабом за связывание с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF конкурирует за связывание с TF с другим антителом против TF (например, тизотумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с TF в конкурентном анализе на более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45%, более чем 50%, более чем 55%, более чем 60%, более чем 65%, более чем 70%, более чем 75%, более чем 80%, более чем 85%, более чем 90% или более чем 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против TF не конкурирует за связывание с TF с другим антителом против TF (например, тизотумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с TF в конкурентном анализе на менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2% или менее чем 1%. Согласно некоторым вариантам осуществления TF представляет собой человеческий TF.

IV. Способы лечения

A. Рак шейки матки

[0154] Рак шейки матки остается одной из ведущих причин связанной с раком смерти среди женщин, несмотря на достижения в области скрининга, диагностики, профилактики и лечения. На его долю приходится ~4% от общего числа вновь диагностированных случаев рака и 4% от общего числа смертей от рака. 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 в Европейском Союзе. В зависимости от стадии при первичном обращении рак шейки матки рецидивирует 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 первоначального лечения и может наблюдаться в различных участках. Химиотерапия является стандартным лечением для таких больных. См. Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10: 1885-1895. Медианная общая выживаемость в настоящее время превышает один год, однако

пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего лишь 15%, что свидетельствует о острой потребности в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

[0155] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака шейки матки у субъекта с помощью конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR конъюгата антитело против TF-лекарственное средство определяются с использованием схемы нумерации IMGT. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно

некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat. Согласно одному аспекту антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно другому аспекту антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Kraveva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Kraveva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Kraveva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Kraveva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Бевацизумаб-awwb также известен как Mvasi® и ABP 215. Бевацизумаб-bvzr также известен как Zirabev®. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[0156] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, описываемому в настоящем документе, для

применения в лечении рака шейки матки, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR конъюгата антитело против TF-лекарственное средство определяются с использованием схемы нумерации IMGT. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность VEGF, и при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и

вариабельную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat. Согласно одному аспекту антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно другому аспекту антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeва, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeва, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeва, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeва, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Бевацизумаб-awwb также известен как Mvasi® и ABP 215. Бевацизумаб-bvzr также известен как Zirabev®. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[0157] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к антителу против VEGF или его антигенсвязывающему фрагменту, описываемому в настоящем документе, для применения в лечении рака шейки матки, при этом антитело против VEGF предназначено для введения или подлежит введению в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное

средство, который связывается с TF, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит определяющие комплементарность области (CDR) тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи тизотумаба ведотина. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR конъюгата антитело против TF-лекарственное средство определяются с использованием схемы нумерации IMGT. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность VEGF, и при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит определяющие комплементарность области (CDR) бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи бевацизумаба или его биоаналога. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент

содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19, и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

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

Согласно некоторым вариантам осуществления CDR антитела против VEGF определяют с использованием схемы нумерации Kabat. Согласно одному аспекту антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно другому аспекту, антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Kraveva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Kraveva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Kraveva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Согласно некоторым вариантам осуществления биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Kraveva, Cizumab, Bevax и Bevacirel. Бевацизумаб-awwb также известен как Mvasi® и ABP 215. Бевацизумаб-bvzr также известен как Zirabev®. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предварительно получал лечение химиотерапией и/или радиационной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом для радикальной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой радиотерапию и/или экзентерационную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой радиотерапию. Согласно некоторым вариантам

осуществления радикальная терапия представляет собой экзентерационную терапию. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидноклеточную карциному или виллогландулярную 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.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% клеток рака шейки матки от 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 от субъекта экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления

процент клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, которые экспрессируют TF, определяют с использованием иммуноферментного анализа (ELISA).

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, 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 стадию рака шейки матки определяют с помощью системы стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). Согласно некоторым вариантам осуществления стадирование основано на клиническом обследовании. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 0 стадии карцинома ограничена поверхностным слоем (выстилающими клетками) шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1 стадии карцинома глубже проникла в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1A стадии инвазивная карцинома может быть диагностирована только с помощью микроскопии, и при этом самая глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольшая протяженность составляет менее 7 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1B стадии поражения клинически видимы 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 нижнюю треть влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения при раке шейки матки 2A стадии параметриальная инвазия отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 2B стадии присутствует параметриальная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 3 стадии опухоль распространяется до стенки таза, и/или затрагивает нижнюю треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения при раке шейки матки 3A стадии опухоль поражает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенку таза. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки 3B стадии распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4 стадии карцинома распространилась за пределы истинного таза или затронула слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления

настоящего изобретения при раке шейки матки 4А стадии опухоль распространилась на соседние органы. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения при раке шейки матки 4В стадии опухоль распространилась на отдаленные органы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 или 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический и рецидивирующий 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 рецидивирующий рак шейки матки.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предварительно получал лечение по поводу рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект предварительно получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, наб-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, а также 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 предварительно получал лечение химиотерапией и/или радиационной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не отвечал на лечение химиотерапией и радиационной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки химиотерапией и не отвечал на химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки облучением и не отвечал на облучение. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект испытывал рецидив после лечения химиотерапией и радиационной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки химиотерапией и испытывал рецидив после лечения химиотерапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки облучением и испытывал рецидив после лечения облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект испытывал прогрессирование заболевания после лечения химиотерапией и/или радиационной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака шейки матки химиотерапией и испытывал прогрессирование заболевания после лечения химиотерапией. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение по поводу рака

шейки матки облучением и испытывал прогрессирование заболевания после лечения облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом для радикальной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой радиотерапию и/или экзентерационную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой радиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальная терапия представляет собой экзентерационную терапию. Согласно конкретному варианту осуществления субъект представляет собой человека.

В. Пути введения

[0163] Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, или конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, могут быть введены любым подходящим путем и способом. Подходящие пути введения антител и/или конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии с настоящим изобретением хорошо известны в уровне техники и могут быть выбраны рядовым специалистом в данной области. Согласно одному варианту осуществления антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, и/или конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят парентерально. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно с помощью инъекции, и содержат содержат эпидермальную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, внутричерепную, внутригрудную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, представляет собой внутривенную инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения антитела против VEGF или антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения антитела против VEGF или

антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, представляет собой внутривенную инфузию.

С. Доза и частота введения

[0164] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта с раком, описываемым в настоящем документе, с конкретной дозой конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, при которых субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, с конкретными частотами.

[0165] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,85 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 1,1 мг/кг, приблизительно 1,2 мг/кг, приблизительно 1,3 мг/кг, приблизительно 1,4 мг/кг, приблизительно 1,5 мг/кг, приблизительно 1,6 мг/кг, приблизительно 1,7 мг/кг, приблизительно 1,8 мг/кг, приблизительно 1,9 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг или приблизительно 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза составляет 0,65 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, и конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб

ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, и конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство представляет собой количество, которое можно было бы вводить, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0166] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления, конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,7 мг/кг и вводится

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится один раз каждую неделю, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, и при этом доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникают одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, и при этом доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникают одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждую неделю, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и вводится один раз каждую неделю, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и

15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против TF-лекарственное средство представляет собой количество, которое можно было бы вводить, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против TF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0167] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Таким образом, обеспечивают режим введения дозы, при котором субъекту, которого лечат, вводят однократную еженедельную дозу на протяжении трех последовательных недель с последующей неделей отдыха. Эта схема лечения также может называться в настоящем документе «уплотненной схемой ведения доз» и является такой же, как «4-недельный (28-суточный) цикл» и «3Q4W». Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту приблизительно в сутки 1, 8 и 15

приблизительно 4-недельного цикла. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла. Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, при которых субъект остается на цикле лечения 3Q4W на протяжении по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более циклов. Согласно другому варианту осуществления субъект остается на цикле лечения 3Q4W на протяжении от 2 до 48 циклов, например, от 2 до 36 циклов, например, от 2 до 24 циклов, например, от 2 до 15 циклов, например, от 2 до 12 циклов, например, 2 циклов, 3 циклов, 4 циклов, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов, при этом каждый цикл составляет 28 суток, как описывается выше. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект остается на цикле лечения 3Q4W на протяжении 12 циклов или более, например, 16 циклов или более, например, 24 циклов или более, например, 36 циклов или более. Согласно некоторым вариантам осуществления цикл лечения 3Q4W осуществляют на протяжении не более чем 3, не более чем 4, не более чем 5 или не более чем 6 четырехнедельных циклов лечения. Число циклов лечения, подходящее для любого конкретного субъекта или группы субъектов, может быть определено специалистом в данной области, как правило, терапевтом. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 1,2 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственного средства или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 1,2 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственного средства или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 1,2 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления

конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 1,2 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 1,2 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 1,2 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 1,2 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 1,2 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,9 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,9 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его

антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,9 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,9 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,9 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,9 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,9 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,9 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,65 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период

отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,65 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,65 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе приблизительно 0,65 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,65 мг/кг один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,65 мг/кг один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,65 мг/кг приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе 0,65 мг/кг в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного

цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, и при этом доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникают одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, и при этом доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникают одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,2 мг/кг и вводится в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и вводится приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против ТГ-лекарственное средство представляет собой количество, которое можно было бы вводить, если бы субъект весил 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта массой более чем 100 кг доза вводимого конъюгата антитело против ТГ-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0168] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при постоянной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 200 мг, например, при постоянной дозе приблизительно 50 мг, или при постоянной дозе приблизительно 60 мг, или при постоянной дозе приблизительно 70 мг, или при постоянной дозе приблизительно 80 мг, или при постоянной дозе приблизительно 90 мг,

или при постоянной дозе приблизительно 100 мг, или при постоянной дозе приблизительно 110 мг, или при постоянной дозе приблизительно 120 мг, или при постоянной дозе приблизительно 130 мг, или при постоянной дозе приблизительно 140 мг, или при постоянной дозе приблизительно 150 мг, или при постоянной дозе приблизительно 160 мг, или при постоянной дозе приблизительно 170 мг, или при постоянной дозе приблизительно 180 мг, или при постоянной дозе приблизительно 190 мг, или при постоянной дозе приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую неделю (например, ± 1 сутки). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждую неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

[0169] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при постоянной дозе в диапазоне от 50 мг до 200 мг, например при постоянной дозе 50 мг, или при постоянной дозе 60 мг, или при постоянной дозе 70 мг, или при постоянной дозе 80 мг, или при постоянной дозе 90 мг, или при постоянной дозе 100 мг, или при постоянной дозе 110 мг, или при постоянной дозе 120 мг, или при постоянной дозе 130 мг, или при постоянной дозе 140 мг, или при постоянной дозе 150 мг, или при постоянной дозе 160 мг, или при постоянной дозе 170 мг, или при постоянной дозе 180 мг, или при постоянной дозе 190 мг, или при постоянной дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую неделю (например, ± 1 сутки). Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждую неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления постоянную дозу вводят субъекту в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

[0170] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при дозе в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 7,5 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 11 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 13 мг/кг, приблизительно 14 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 16 мг/кг, приблизительно 17 мг/кг, приблизительно 18 мг/кг, приблизительно 19 мг/кг или приблизительно 20 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 7,5 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 7,5 мг/кг, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 15 мг/кг, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно одному варианту осуществления доза составляет приблизительно 15 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг или 20 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 7,5 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 15 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 7,5 мг/кг, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 15 мг/кг, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

[0171] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту один раз приблизительно каждые 1-4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю, один раз приблизительно каждые 2 недели, один раз приблизительно каждые 3 недели или один раз приблизительно

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 18 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 18 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 19 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 19 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 19 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 19 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 20 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 20 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 20 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 20 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 7,5 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 7,5 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 7,5 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 15 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 15 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 15 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, и конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят субъекту при фиксированной дозе. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на количестве (например, мг) антител. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированная доза основана на концентрации (например, мг/мл) антител. Согласно некоторым вариантам осуществления

отношение количества (например, мг) антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, к количеству (например, мг) конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, составляет приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1. Согласно некоторым вариантам осуществления отношение количества (например, мг) антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, к количеству (например, мг) конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, 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 отношение концентрации (например, мг/мл) антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, к концентрации (например, мг/мл) конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, составляет приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180,

приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1. Согласно некоторым вариантам осуществления отношение концентрации (например, мг/мл) антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, к концентрации (например, мг/мл) конъюгата антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, описываемого в настоящем документе, 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.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, $\pm$ 3 суток), а доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 15 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, $\pm$ 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 15 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство составляет 2,0 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, а доза антитела против VEGF составляет 15 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, $\pm$ 3 суток), а доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 7,5 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, $\pm$ 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в

настоящем документе, составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, а доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 7,5 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, а доза антитела против VEGF составляет 7,5 мг и вводится один раз каждые 3 недели, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток), а доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 15 мг/кг и вводится один раз приблизительно каждые 3 недели (например, ± 3 суток). Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, а доза антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, составляет 15 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза конъюгата антитело против TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин, а доза антитела против VEGF составляет 15 мг и вводится один раз каждые 3 недели, и антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, и антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят совместно. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят одновременно с антителом против VEGF, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят субъекту с интервалом менее чем приблизительно один час, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или меньше с интервалом

приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят субъекту с интервалом менее чем один час, 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 конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят последовательно с антителом против VEGF, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления «последовательное» введение означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, 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 суток, с интервалом по меньшей мере 3 суток, с интервалом по меньшей мере 4 суток, с интервалом по меньшей мере 5 суток, с интервалом по меньшей мере 6 суток, с интервалом по меньшей мере 7 суток, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели.

[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или применения, описываемый в настоящем документе, дополнительно предусматривает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с конъюгатом антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, таким как тизотумаб ведотин, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, таким как бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам

осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и конъюгат антител против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, и антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, вводят последовательно.

D. Результат лечения

[0178] Согласно одному аспекту способ лечения рака конъюгатом антител против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, приводит к улучшению одного или нескольких терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитело-лекарственное средство по сравнению с исходным уровнем. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей от рака (например, рака шейки матки), частоту объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость или любую их комбинацию. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой размер опухоли, происходящей от рака. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой уменьшение размера опухоли. Согласно одному варианту осуществления один или более терапевтических эффектов представляют собой стабильность 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 частоту объективного ответа. 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 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.

[0179] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом

антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, может включать в себя следующие критерии (критерии RECIST 1.1).

	Категория	Критерий
На основании целевых поражений	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых образований. Любые патологические лимфатические узлы должны быть уменьшены по короткой оси до < 10 мм.
	Частичный ответ (PR)	$\geq 30\%$ уменьшение суммы наибольших диаметров (LD) целевых поражений, с учетом в качестве эталона исходной суммы LD.
	Стабильность заболевания (SD)	Отсутствие достаточного уменьшения, чтобы претендовать на PR, отсутствие достаточного увеличения, чтобы претендовать на PD, с учетом в качестве эталона наименьшей суммы LD в ходе испытания.
	Прогрессирование заболевания (PD)	Увеличение суммы LD целевых поражений на $\geq 20\%$ (и ≥ 5 мм), с учетом в качестве эталона наименьшей суммы целевых LD, зарегистрированных в ходе испытания, или появление одного или нескольких новых поражений.
На основании нецелевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация содержания маркера опухоли. Все лимфатические узлы не должны иметь патологический размер (короткая ось < 10 мм).
	SD	Сохранение одного или нескольких нецелевых поражения или/и поддержание содержания маркера опухоли выше нормальных пределов.
	PD	Появление одного или нескольких новых поражения и/или явное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[0180] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, эффективность лечения конъюгатом антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, оценивают путем измерения частоты объективного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа представляет собой долю больных, у которых размер опухоли уменьшился на предварительно определенную величину и в течение минимального периода

[illegible]

варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 70% - 80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 85%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 90%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 95%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 98%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере 99%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет 100%.

[0181] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, оценивают путем измерения размера опухоли, происходящей от рака (например, рака шейки матки). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10% - 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 20% - 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 30% - 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 40% - 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на

[illegible]

Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на 95%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на 98%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на 99%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается на 100%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, измеряют с помощью магнитно-резонансной визуализации (MRI). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей от рака, измеряют с помощью компьютерной томографии (СТ). Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей от рака шейки матки, измеряют с помощью вагинального обследования. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по сравнению с размером опухоли до введения конъюгата антитела против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по сравнению с размером опухоли до введения конъюгата антитела против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей от рака, снижается по сравнению с размером опухоли до введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе.

[0182] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продукта для применений, представленных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, таким как, например, тизотумаб ведотин, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, таким как, например, бевацизумаб, обеспечивает регрессию опухоли, полученной из рака (например, рака шейки матки). Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитела против TF-лекарственное

[illegible]

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 опухоль определяют путем измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной визуализации (MRI). Согласно одному варианту осуществления регрессию опухоль определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (CT). Согласно некоторым вариантам осуществления регрессию опухоль определяют путем измерения размера опухоли с помощью вагинального обследования. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по сравнению с размером опухоли до введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антител против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по сравнению с размером опухоли до введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления опухоль, происходящая из рака, регрессирует по сравнению с размером опухоли до введения антител против VEGF, описываемого в настоящем документе.

[0183] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продуктов для применения, описываемых в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антител против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его

антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно один год после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно два года после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно три года после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно четыре года после введения конъюгата антител против TF-лекарственное средство,

[illegible]

конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени выживаемости без прогрессирования после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе.

[0184] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продуктов для применения, описываемых в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF,

[illegible]

в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере два года после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере три года после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ответ на лечение оценивают путем измерения времени общей выживаемости после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе.

[0185] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продуктов для применения, описываемых в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитело против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, оценивают путем измерения продолжительность ответа на конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем

[illegible]

[illegible]

антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, составляет по меньшей мере три года после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, составляет по меньшей мере четыре года после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, составляет по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа измеряют после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе.

Е. Нежелательные явления

[0186] Согласно одному аспекту способ лечения рака (например, рака шейки матки) конъюгатами антитело против TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающими фрагментами, описываемыми в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, приводит к развитию у субъекта одного или нескольких 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 нежелательных явлений, развивающихся у субъекта, представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз,

гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья, или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 или более высокой степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 или более высокой степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени. 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 тяжелое нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные 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, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные 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, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию.

комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получает лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, конъюнктивального изъязвления и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение предусматривает охлаждающие накладки для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобные). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивирующую связанную с инфузией реакцию, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой поддержку фактора роста (G-CSF). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, а дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, а дополнительное средство представляет собой заместительную терапию гормонами щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

[0187] Согласно одному аспекту субъект, получавший лечение конъюгатами антител против TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающими фрагментами, описываемыми в настоящем документе, и антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, описываемым в настоящем документе, подвержен риску развития одного или нескольких 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 у субъекта представляют собой риск развития анемии, боли в области живота, кровотечения, гипертиреоза, гипотиреоза, гипокалиемии, гипонатриемии, носового кровотечения, усталости, тошноты, алопеции, конъюнктивита, кератита, конъюнктивального изъязвления, запора, снижения аппетита, диареи, рвоты, периферической невропатии или

общего ухудшения физического состояния здоровья, или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 1 или более высокой степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 2 или более высокой степени. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени. 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 тяжелое нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик, стероидные глазные капли или любую их комбинацию. Согласно некоторым из приведенных в настоящем документе вариантов осуществления субъект получает лечение дополнительным терапевтическим средством для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, конъюнктивального изъязвления и/или

кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечение предусматривает охлаждающие накладки для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобные). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой рецидивирующую связанную с инфузией реакцию, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой нейтропению, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой поддержку фактора роста (G-CSF). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, а дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, а дополнительное средство представляет собой заместительную терапию гормонами щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин).

V. Композиции

[0188] Согласно некоторым аспектам также в настоящем документе представлены композиции (например, фармацевтические композиции и терапевтические составы), включающее в себя любые конъюгаты антитело против TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающие фрагменты, описываемые в настоящем документе, и/или антитело против VEGF или его антигенсвязывающие фрагменты, описываемые в настоящем документе.

[0189] Терапевтические составы готовят для хранения путем смешивания активного ингредиента, обладающего желаемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными средствами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0190] Приемлемые носители, вспомогательные средства или стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов при используемых дозах и концентрациях и содержат буферы, антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия, консерванты, изотонирующие средства, стабилизаторы, комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок), хелатирующие средства, такие как EDTA, и/или неионные поверхностно-активные средства.

[0191] Буферы могут быть использованы для контроля pH в диапазоне, который оптимизирует терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH.

Буферы могут присутствовать при концентрациях в диапазоне от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. Подходящие буферные средства для применения в соответствии с настоящим изобретением содержат 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, таких как Tris.

[0192] Консерванты могут быть добавлены для предупреждения роста микробов и, как правило, присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,2% до 1,0% (масса/объем). Подходящие консерванты для применения в соответствии с настоящим изобретением содержат хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гаксаметония, галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония, тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехол, резорцинол, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

[0193] Регулирующие тоничность средства, иногда называемые «стабилизаторами», могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. При использовании с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», потому что они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым уменьшая возможность межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий. Регулирующие тоничность средства могут присутствовать в любом количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по массе или от приблизительно 1% до приблизительно 5% по массе, с учетом относительных количеств других ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления регулирующие тоничность средства содержат многоатомные сахарные спирты, трехатомные или высшие сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[0194] Дополнительные вспомогательные средства содержат средства, которые могут служить одним или несколькими из следующих: (1) объемообразующие средства, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) и средства, предотвращающие денатурацию или прилипание к стенке контейнера. Такие вспомогательные средства содержат многоатомные сахарные спирты (перечисленные выше); аминокислоты, такие как аланин, глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин, лизин, орнитин, лейцин, 2-фенилаланин, глутаминовая кислота, треонин и т. д.; органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибитол, миоинизитоза, миоинизит, галактоза, галактит, глицерин, циклитолы (например, инозит), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстановители, такие как мочевины, глутатион,

тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин и тиосульфат натрия; белки с низким молекулярным весом, такие как сывороточный альбумин человека, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилозу, маннозу, фруктозу, глюкозу; дисахариды (например, лактозу, мальтозу, сахарозу); трисахариды, такие как рафиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

[0195] Неионные поверхностно-активные средства или детергенты (также известные как «увлажняющие средства») могут присутствовать для обеспечения солюбилизации терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от вызванной взбалтыванием агрегации, что также позволяет подвергать состав воздействию напряжения сдвига на поверхности, не вызывая денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионные поверхностно-активные средства присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 1,0 мг/мл или от приблизительно 0,07 мг/мл до приблизительно 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионные поверхностно-активные средства присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% масса/объем, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% масса/объем, или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% масса/объем.

[0196] Подходящие неионные поверхностно-активные средства содержат полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т. д.), полиоксамеры (184, 188 и т. д.), многоатомные спирты PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и др.), лауромакрогол 400, полиоксил(40)стеарат, полиоксиэтилированное гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионогенные детергенты, которые могут быть использованы, содержат лаурилсульфат натрия, диоктилнатрийсульфосукцинат и диоктилнатрийсульфонат. Катионные детергенты содержат хлорид бензалкония или хлорид бензэтония.

[0197] Составы, включающие в себя конъюгат антитела против TF, описываемый в настоящем документе, для применения в способах лечения, представленных в настоящем документе, описаны в WO2015/075201. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, находится в составе, включающем в себя конъюгат антитела против TF-лекарственное средство, гистидин, сахарозу и D-маннит, при этом состав имеет pH приблизительно 6,0.

Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, находится в составе, включающем в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство при концентрации приблизительно 10 мг/мл, гистидин при концентрации приблизительно 30 мМ, сахарозу при концентрации приблизительно 88 мМ, D-маннит при концентрации приблизительно 165 мМ, при этом состав имеет рН приблизительно 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, находится в составе, включающем в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство при концентрации 10 мг/мл, гистидин при концентрации 30 мМ, сахарозу при концентрации 88 мМ, D-маннит при концентрации 165 мМ, при этом состав имеет рН 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб ведотин при концентрации 10 мг/мл, гистидин при концентрации 30 мМ, сахарозу при концентрации 88 мМ, D-маннит при концентрации 165 мМ, при этом состав имеет рН 6,0.

[0198] Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен состав, включающий в себя конъюгат антитела против TF, описываемый в настоящем документе, который не содержит поверхностно-активное средство (т. е. не содержит поверхностно-активное средство).

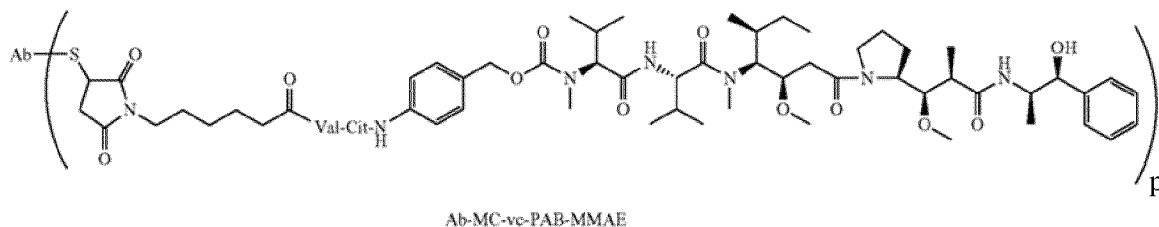
[0199] Чтобы составы можно было использовать для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрующие мембраны. Терапевтические композиции в настоящем документе обычно помещают в контейнер, имеющий порт для стерильного доступа, например, пакет с раствором для внутривенного введения или флакон, имеющий пробку, которую можно проткнуть иглой для подкожных инъекций.

[0200] Путь введения соответствует известным и принятым способам, таким как однократный или многократный болюс или инфузия в течение длительного периода времени подходящим способом, например, инъекция или инфузия подкожным, внутривенным, внутривенным, внутримышечным, внутриаартериальным, внутривенным или внутрисуставным путями, местным введением, ингаляцией или с помощью средств замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения.

[0201] Состав, описываемый в настоящем документе, может также содержать более чем одно активное соединение, если это необходимо для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно с дополнительными активностями, которые не влияют отрицательно друг на друга. В качестве альтернативы или дополнения, композиция может

включать в себя цитотоксическое средство, цитокин или ингибирующее рост средство. Такие молекулы соответствующим образом присутствуют в комбинации в количествах, эффективных для предполагаемой цели.

[0202] Настоящее изобретение относится к композициям, включающим в себя популяцию конъюгатов антитело против TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающих фрагментов, описываемых в настоящем документе, для применения в способах лечения рака шейки матки, описываемых в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам в настоящем документе представлены композиции, включающие в себя популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, при этом конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат линкер, присоединенные к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



[0203] в которой p означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе, например, тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления p означает число от 3 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления среднее значение p в композиции составляет приблизительно 4. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, в которых p варьирует от 1 до 8 у каждого конъюгата антитело-лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой однородную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, при этом каждый конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется одним и тем же значением p .

[0204] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, включающую в себя конъюгат антитела против TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемый в настоящем документе, вводят совместно с композицией, включающей в себя антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент, описываемые в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является

одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят одновременно с антителом против VEGF, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят субъекту с интервалом менее чем приблизительно один час, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или меньше с интервалом приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят субъекту с интервалом менее чем один час, 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 конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят последовательно с антителом против VEGF, описываемым в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления «последовательное» введение означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, 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 суток, с интервалом по меньшей мере 3 суток, с интервалом по меньшей мере 4 суток, с интервалом по меньшей мере 5 суток, с интервалом по меньшей мере 6 суток, с интервалом по меньшей мере 7 суток, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере

мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через 30 минут после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от приблизительно 30 минут до приблизительно 2 часов после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от приблизительно 30 минут до приблизительно 60 минут после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от 30 минут до 3 часов после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от 30 минут до 2 часов после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, вводят через от 30 минут до 60 минут после введения антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, включающую в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, включающую в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в

настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для предупреждения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, включающую в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят совместно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем приблизительно один час, например, с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или меньше с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемое в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее чем один час, 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 конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления «последовательное» введение означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, 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 суток, с интервалом по меньшей мере 3 суток, с интервалом по меньшей мере 4 суток, с интервалом по меньшей мере 5 суток, с интервалом по меньшей мере 6 суток, с интервалом по меньшей мере 7 суток, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели.

[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, включающую в себя конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемое в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят одновременно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, и одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем приблизительно один час, например с интервалом менее чем приблизительно 30 минут, с интервалом менее чем приблизительно 15 минут, с интервалом менее чем приблизительно 10 минут или с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления «одновременный» означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, и одно или более

терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее чем один час, 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 конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят последовательно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления «последовательное» введение означает, что конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, 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 суток, с интервалом по меньшей мере 3 суток, с интервалом по меньшей мере 4 суток, с интервалом по меньшей мере 5 суток, с интервалом по меньшей мере 5 суток, с интервалом по меньшей мере 7 суток, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, вводят перед одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят до конъюгата антитело против TF-лекарственное средство,

описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе.

VI. Готовые изделия и наборы

[0207] Согласно другому аспекту представлены готовое изделие или набор, которые содержат конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе. Готовое изделие или набор может дополнительно включать в себя инструкции по применению конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, в способах в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления готовое изделие или набор содержит инструкции по применению конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, в способах лечения рака (например, рака шейки матки) у субъекта, предусматривающих введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело против TF-лекарственное средство, описываемого в настоящем документе, и/или антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак и рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом для радикальной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека.

[0208] Готовое изделие или набор может дополнительно включать в себя контейнер. Подходящие контейнеры содержат, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы) и тестовые пробирки. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер могут быть сделан из ряда материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

[0209] Готовое изделие или набор может дополнительно включать в себя этикетку или листок-вкладыш в упаковке, которые находятся на контейнере или связаны с ним, могут содержать указания по восстановлению и/или применению состава. Этикетка или листок-вкладыш в упаковке могут дополнительно указывать, что состав применяется или предназначается для подкожного, внутривенного (например, внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения рака у субъекта, такого как рак шейки матки, описываемого в настоящем документе (например, запущенного рака шейки матки, такого как 3 степени, или 4 степени, или метастатического рака шейки матки). Контейнер, содержащий состав, может представлять собой флакон для одноразового использования или флакон для многоразового использования, что позволяет повторно вводить восстановленный состав. Готовое изделие или набор может дополнительно включать в себя второй контейнер, включающий в себя подходящий разбавитель. Готовое изделие или набор может дополнительно включать в себя другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, включающие в себя другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши в упаковке с инструкциями по применению.

[0210] Готовое изделие или набор в настоящем документе необязательно дополнительно содержит контейнер, включающий в себя второй медикамент, при этом конъюгат антитело против TF-лекарственное средство представляет собой первый медикамент, и при этом изделие или набор дополнительно содержит инструкции на ярлыке или в листке-вкладыше в упаковке по лечению субъекта вторым медикаментом в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления второй медикамент представляет собой антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления на ярлыке или в листке-вкладыше в упаковке указывается, что первый и второй медикаменты подлежат введению последовательно или одновременно, как описывается в настоящем документе.

[0211] Готовое изделие или набор в настоящем документе необязательно дополнительно содержит контейнер, включающий в себя третий медикамент, при этом третий медикамент предназначен для устранения или снижения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений, при этом конъюгат антитело против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, представляет собой первый медикамент, антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, представляет собой второй медикамент, и при этом изделие или набор дополнительно содержит инструкции на ярлыке или в листке-вкладыше в

упаковке по лечению субъекта третьим медикаментом в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на ярлыке или в листке-вкладыше в упаковке указывается, что первый, второй и третий медикаменты подлежат введению последовательно или одновременно, как описывается в настоящем документе, например, при этом на ярлыке или листке-вкладыше в упаковке указывается, что конъюгат антитела против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, следует вводить первым, после чего следует введение антитела против VEGF, описываемого в настоящем документе, с последующим введением третьего медикамента.

[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела против TF-лекарственное средство, описываемый в настоящем документе, и/или антитело против VEGF, описываемое в настоящем документе, находятся в контейнере в виде лиофилизированного порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закупоренном контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Если фармацевтический состав вводят инъекцией, то может быть обеспечена ампула стерильной воды для инъекции или солевого раствора, например, необязательно как часть набора, так что ингредиенты могут быть смешаны перед введением. Такие наборы дополнительно могут включать в себя, при необходимости, один или более из различных традиционных фармацевтических компонентов, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно специалистам в данной области. Напечатанные инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков, с указанием количеств компонентов, подлежащих введению, указаниями по введению и/или указаниями по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

VII. Иллюстративные варианты осуществления

[0213] Среди представленных в настоящем документе вариантов осуществления:

1. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

4. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,65 мг/кг.

5. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

6. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,9 мг/кг.

7. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

8. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 1,3 мг/кг.

9. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

10. Способ согласно варианту осуществления 2, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 2,0 мг/кг.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 3 недели.

13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 7,5 мг/кг.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 15 мг/кг.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-13, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 15 мг/кг.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, при котором субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, при котором субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-20, при котором субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 21-23, при котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

25. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, при котором субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

26. Способ согласно варианту осуществления 25, при котором радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-26, при котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-27, при котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

29. Способ согласно варианту осуществления 28, при котором рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

30. Способ согласно варианту осуществления 28 или варианту осуществления 29, при котором рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-30, при котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-31, при котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-32, при котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-33, при котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное

средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-34, при котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

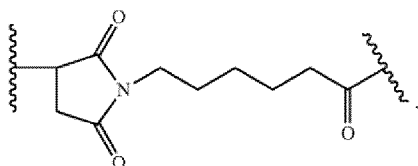
36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-35, при котором антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-36, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, при котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

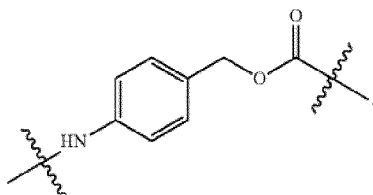
39. Способ согласно варианту осуществления 38, при котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, в которой:

а) МС представляет собой



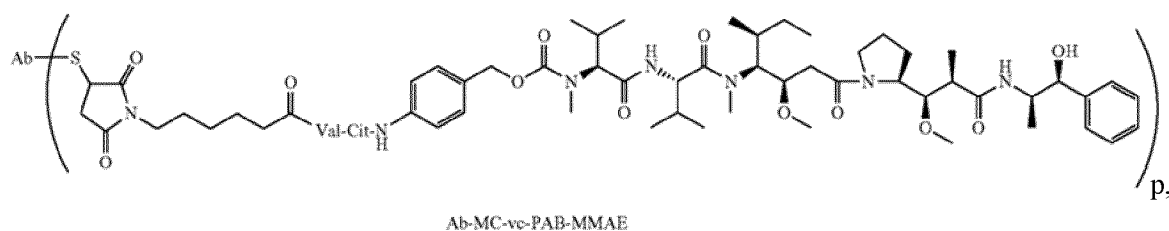
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой



40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 37-39, при котором линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

41. Способ согласно варианту осуществления 40, при котором линкер присоединен к монометилауристатину E (MMAE), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, при котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-42, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-43, при котором путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-44, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

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

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22, при этом CDR антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-45, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, при котором антитело против VEGF содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-47, при котором антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, при котором антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-48, при котором антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

51. Способ согласно варианту осуществления 50, при котором биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

52. Способ согласно варианту осуществления 50, при котором биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeva, Cizumab, Bevax и Bevacirel.

53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-52, при котором путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

54. Способ согласно варианту осуществления 53, при котором путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

55. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-54, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-54, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-56, при котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-57, при котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

59. Способ согласно варианту осуществления 58, при котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

60. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-59, при котором размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на

приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-60, при котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-61, при котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-62, при котором субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по

меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-63, при котором продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

65. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-64, при котором субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-65, при котором субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

67. Способ согласно варианту осуществления 65 или варианту осуществления 66, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 65-67, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 65-67, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

70. Способ согласно варианту осуществления 65 или варианту осуществления 66, при котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

71. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-70, при котором субъект представляет собой человека.

72. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-71, при котором конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-72, при котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

74. Набор, содержащий:

(a) дозу в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным; и

(c) инструкции по применению антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом согласно любому из вариантов осуществления 1-73.

75. Набор согласно варианту осуществления 74, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой бевацизумаб.

76. Набор согласно варианту осуществления 74 или варианту осуществления 75, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

77. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения в лечении рака шейки матки у субъекта, при этом конъюгат

антитело-лекарственное средство предназначен для введения или подлежит введению в комбинации с антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

78. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 77, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

79. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

80. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,65 мг/кг.

81. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

82. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,9 мг/кг.

83. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

84. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 1,3 мг/кг.

85. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

86. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 78, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 2,0 мг/кг.

87. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-86, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

88. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-86, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз каждые 3 недели.

89. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-88, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

90. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-89, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

91. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-89, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 7,5 мг/кг.

92. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-89, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 15 мг/кг.

93. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-89, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 15 мг/кг.

94. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-93, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

95. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-93, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз каждые 3 недели.

96. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-95, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

97. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-96, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

98. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-96, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

99. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-96, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

100. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 97-99, при этом одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

101. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-100, при этом субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

102. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 101, при этом радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

103. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-102, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

104. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-103, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

105. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 104, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

106. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 104 или варианту осуществления 105, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

107. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-106, при этом рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

108. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-107, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

109. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-108, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

110. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-109, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область

тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

111. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-110, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

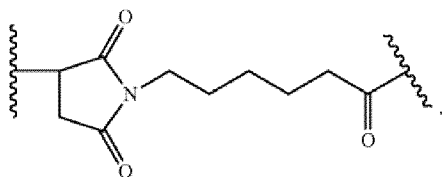
112. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-111, при этом антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

113. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-112, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

114. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 113, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

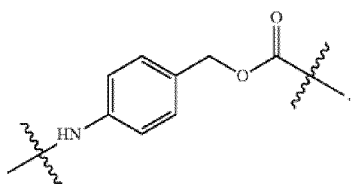
115. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 114, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -MC-vc-PAВ-, в которой:

a) MC представляет собой



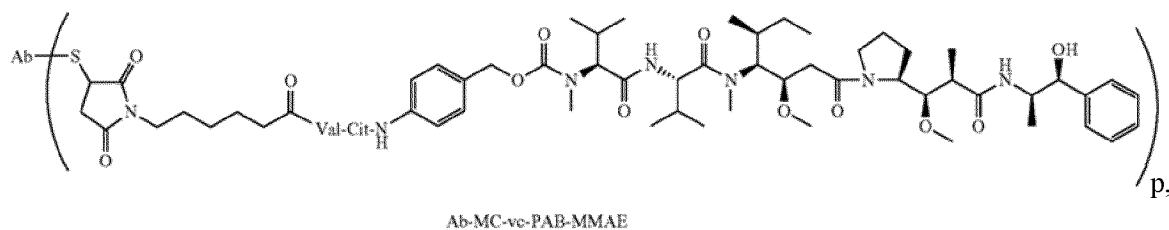
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой



116. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 113-115, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

117. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 116, при этом линкер присоединен к монометилауристатину E (MMAE), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

118. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 117, при этом среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

119. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-118, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

120. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-119, при этом путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

121. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-120, при этом антитело против VEGF или его

антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

122. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-121, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

123. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-122, при этом антитело против VEGF содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

124. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-123, при этом антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

125. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-124, при этом антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

126. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-124, при этом антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

127. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 126, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevac, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

128. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 126, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeva, Cizumab, Bevac и Bevacirel.

129. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-128, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

130. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 129, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

131. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-130, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся последовательно.

132. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-130, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся одновременно.

133. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-132, при этом по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере

приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

134. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-133, при этом один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

135. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 134, при этом один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

136. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-135, при этом размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

137. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-136, при этом частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

138. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-137, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере

приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

139. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-138, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

140. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-139, при этом продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет

после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

141. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-140, при этом субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

142. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-141, при этом субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

143. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 141 или варианту осуществления 142, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

144. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 141-143, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени.

145. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 141-143, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

146. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно варианту осуществления 141 или варианту осуществления 142, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

147. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-146, при этом субъект представляет собой человека.

148. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-147, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство

находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

149. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения согласно любому из вариантов осуществления 77-148, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

150. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), для изготовления медикамента для лечения рака шейки матки у субъекта, при этом медикамент предназначен для применения в комбинации с антителом против VEGF или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

151. Применение согласно варианту осуществления 150, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

152. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

153. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,65 мг/кг.

154. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

155. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,9 мг/кг.

156. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

157. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 1,3 мг/кг.

158. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

159. Применение согласно варианту осуществления 151, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 2,0 мг/кг.

160. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-159, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

161. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-159, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз каждые 3 недели.

162. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-161, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

163. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-162, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

164. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-162, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 7,5 мг/кг.

165. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-162, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 15 мг/кг.

166. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-162, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 15 мг/кг.

167. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-166, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

168. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-166, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз каждые 3 недели.

169. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-168, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

170. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-169, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

171. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-169, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и

испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

172. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-169, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

173. Применение согласно любому из вариантов осуществления 170-172, при этом одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

174. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-173, при этом субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

175. Применение согласно варианту осуществления 174, при этом радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

176. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-175, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

177. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-176, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

178. Применение согласно варианту осуществления 177, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

179. Применение согласно варианту осуществления 177 или варианту осуществления 178, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

180. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-179, при этом рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

181. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-180, при этом антитело против ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-

лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

182. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-181, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

183. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-182, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

184. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-183, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

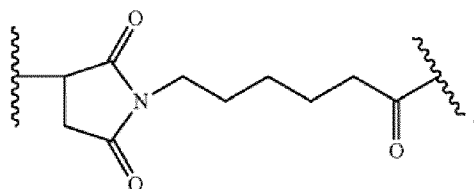
185. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-184, при этом антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

186. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-185, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

187. Применение согласно варианту осуществления 186, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

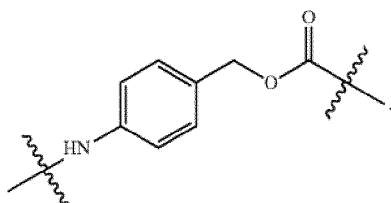
188. Применение согласно варианту осуществления 187, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, в которой:

а) МС представляет собой



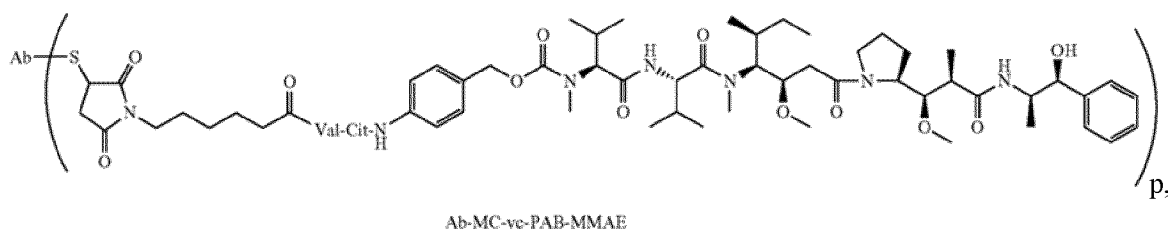
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой



189. Применение согласно любому из вариантов осуществления 186-188, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против ТФ, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

190. Применение согласно варианту осуществления 189, при этом линкер присоединен к монометиладельтатину Е (ММАЕ), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

191. Применение согласно варианту осуществления 190, при этом среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

192. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-191, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

193. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-192, при этом путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

194. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-193, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

195. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-194, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

196. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-195, при этом антитело против VEGF содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

197. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-196, при этом антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

198. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-197, при этом антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

199. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-197, при этом антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

200. Применение согласно варианту осуществления 199, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzg, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevac, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

201. Применение согласно варианту осуществления 199, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzg, Krabeva, Cizumab, Bevac и Bevacirel.

202. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-201, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

203. Применение согласно варианту осуществления 202, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

204. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-203, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся последовательно.

205. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-203, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся одновременно.

206. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-205, при этом по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по

меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

207. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-206, при этом один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

208. Применение согласно варианту осуществления 207, при этом один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

209. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-208, при этом размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

210. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-209, при этом частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

211. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-210, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3

месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

212. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-211, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

213. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-212, при этом продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

214. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-213, при этом субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

215. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-214, при котором субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

216. Применение согласно варианту осуществления 214 или варианту осуществления 215, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

217. Применение согласно любому из вариантов осуществления 214-216, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени.

218. Применение согласно любому из вариантов осуществления 214-216, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

219. Применение согласно варианту осуществления 214 или варианту осуществления 215, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

220. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-219, при этом субъект представляет собой человека.

221. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-220, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

222. Применение согласно любому из вариантов осуществления 150-221, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической

композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

223. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении рака шейки матки у субъекта, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент предназначены для введения, или подлежат введению в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

224. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 223, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

225. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

226. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,65 мг/кг.

227. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

228. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,9 мг/кг.

229. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

230. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 1,3 мг/кг.

231. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

232. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 224, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 2,0 мг/кг.

233. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-232, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

234. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-232, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз каждые 3 недели.

235. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-234, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

236. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-235, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

237. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-235, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 7,5 мг/кг.

238. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-235, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 15 мг/кг.

239. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-235, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 15 мг/кг.

240. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-239, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

241. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-239, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз каждые 3 недели.

242. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-241, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

243. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-242, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

244. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-242, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

245. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-242, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

246. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 243-245, при этом одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

247. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-246, при этом субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

248. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 247, при этом радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

249. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-248, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

250. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-249, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

251. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 250, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

252. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 250 или варианту осуществления 251, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

253. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-252, при этом рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

254. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-253, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

255. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-254, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

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

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и при этом переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6,
- при этом CDR антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

256. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-255, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

257. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-256, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

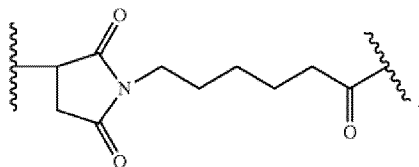
258. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-257, при этом антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

259. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-258, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

260. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 259, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

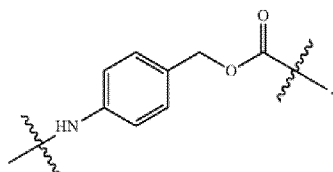
261. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 260, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -MC-vc-PAB-, в которой:

а) МС представляет собой



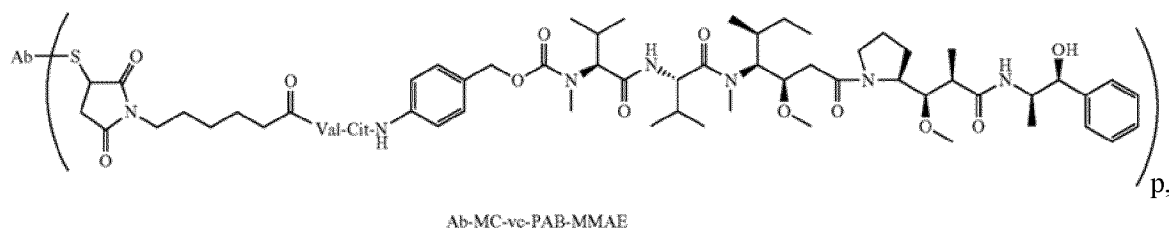
б) вс представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) PAB представляет собой



262. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 259-261, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

263. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 262, при этом линкер присоединен к монометилауристатину Е (MMAE), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

264. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 263, при этом среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

265. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-264, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

266. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-265, при этом путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

267. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-266, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

при этом CDR антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

268. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-267, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

269. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-268, при этом антитело против VEGF содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

270. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-269, при этом антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

271. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-270, при этом антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

272. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-270, при этом антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

273. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 272, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeва, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

274. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 272, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Krabeва, Cizumab, Bevax и Bevacirel.

275. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-274, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

276. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 275, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

277. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-276, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся последовательно.

278. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-276, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся одновременно.

279. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-278, при этом по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

280. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-279, при этом один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

281. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 280, при этом один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

282. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-281, при этом размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения

конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

283. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-282, при этом частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

284. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-283, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

285. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-284, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет

после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

286. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-285, при этом продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

287. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-286, при этом субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

288. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-287, при этом субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

289. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 287 или варианту осуществления 288, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

290. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 287-289, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени.

291. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 287-289, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

292. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно варианту осуществления 287 или варианту осуществления 288, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

293. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-292, при этом субъект представляет собой человека.

294. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-293, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

295. Антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент для применения согласно любому из вариантов осуществления 223-294, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

296. Применение антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента для изготовления медикамента для лечения рака шейки матки у субъекта, при этом медикамент предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

297. Применение согласно варианту осуществления 296, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

298. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

299. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,65 мг/кг.

300. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

301. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 0,9 мг/кг.

302. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

303. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 1,3 мг/кг.

304. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

305. Применение согласно варианту осуществления 297, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится дозой 2,0 мг/кг.

306. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-305, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

307. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-305, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится один раз каждые 3 недели.

308. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-307, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

309. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-308, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

310. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-308, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 7,5 мг/кг.

311. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-308, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой приблизительно 15 мг/кг.

312. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-308, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится дозой 15 мг/кг.

313. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-312, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз приблизительно каждые 3 недели.

314. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-312, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводится один раз каждые 3 недели.

315. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-314, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводится по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

316. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-315, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

317. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-315, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

318. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-315, при этом субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

319. Применение согласно любому из вариантов осуществления 316-318, при этом одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

320. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-319, при этом субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

321. Применение согласно варианту осуществления 320, при этом радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

322. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-321, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

323. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-322, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

324. Применение согласно варианту осуществления 323, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

325. Применение согласно варианту осуществления 323 или варианту осуществления 324, при этом рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

326. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-325, при этом рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

327. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-326, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

328. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-327, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1;
 - (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2; и
 - (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и
- при этом переменная область легкой цепи содержит:
- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5; и

(iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

329. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-328, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

330. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-319, при этом антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

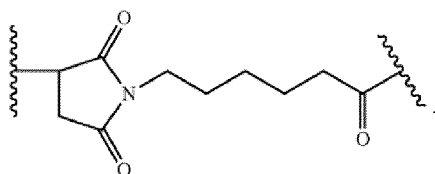
331. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-330, при этом антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

332. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-331, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

333. Применение согласно варианту осуществления 332, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

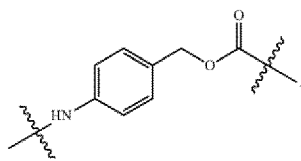
334. Применение согласно варианту осуществления 333, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, в которой:

а) МС представляет собой



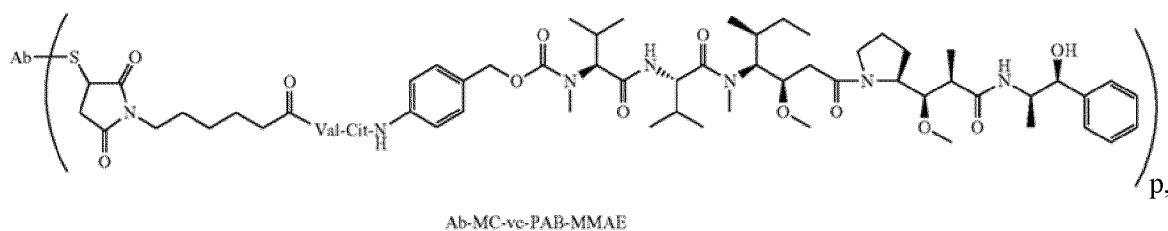
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой



335. Применение согласно любому из вариантов осуществления 332-334, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

336. Применение согласно варианту осуществления 3335, при этом линкер присоединен к монометиладельстатину E (MMAE), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

337. Применение согласно варианту осуществления 336, при этом среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

338. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-337, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

339. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-338, при этом путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

340. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-339, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и

(iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и при этом вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20;
 - (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21; и
 - (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22,
- при этом CDR антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

341. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-340, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

342. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-341, при этом антитело против VEGF содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

343. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-342, при этом антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

344. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-343, при этом антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

345. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-343, при этом антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

346. Применение согласно варианту осуществления 345, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Krabeva, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevac, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

347. Применение согласно варианту осуществления 345, при этом биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzg, Krabeva, Cizumab, Beвах и Bevacirel.

348. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-347, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

349. Применение согласно варианту осуществления 348, при этом путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

350. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-349, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся последовательно.

351. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-349, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводятся одновременно.

352. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-351, при этом по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

353. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-352, при этом один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

354. Применение согласно варианту осуществления 353, при этом один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей

от рака, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

355. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-354, при этом размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

356. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-355, при этом частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

357. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-356, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

358. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-357, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по

меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

359. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-358, при этом продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

360. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-359, при этом субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

361. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-360, при этом субъект подвержен риску развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводится дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

362. Применение согласно варианту осуществления 360 или варианту осуществления 361, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию,

носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

363. Применение согласно любому из вариантов осуществления 360-362, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3 или более высокой степени.

364. Применение согласно любому из вариантов осуществления 360-362, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

365. Применение согласно варианту осуществления 360 или варианту осуществления 361, при этом одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

366. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-365, при этом субъект представляет собой человека.

367. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-366, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

368. Применение согласно любому из вариантов осуществления 296-367, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

[0214] Настоящее изобретение будет легче понять при обращении к следующим примерам. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Следует учитывать, что примеры и варианты осуществления, описываемые в настоящем документе, предназначены исключительно для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в них будут предложены специалистам в данной области и должны быть включены в суть и объем настоящей заявки, а также в объем прилагаемой формулы изобретения.

Примеры

Пример 1. Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом на мышинной модели рака шейки матки

[0215] Бевацизумаб, противоангиогенное антитело, специфическое в отношении фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), использовали для лечения рецидивирующей или персистирующей карциномы шейки матки IVB стадии. См. Bizzarri et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2016). Комбинацию тизотумаба ведотина с бевацизумабом оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки на доклинической модели. Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом оценивали на мышинной модели полученного от больного ксенотрансплантата (PDX) у самок голых мышей BALB/c (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухоли от раковых больных. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийных пассажах у голых мышей BALB/c. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-4 мм и помещали в забуференный фосфатом солевой раствор (PBS) до подкожной имплантации. В данном эксперименте использовали модель карциномы шейки матки PDX (модель ксенотрансплантата шейки матки CV2320 HuPrime®; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли путем измерения штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю и объем опухоли вычисляли следующим образом: $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. При достижении опухолями среднего объема 155 мм³ мышей рандомизировали на 7 групп (по 10 мышей на получающую лечение группу). Сутки рандомизация называли сутками 0. Мышей лечили следующими внутривенными инъекциями: 1) тизотумаб ведотин отдельно при уровне дозы 2 мг/кг или 4 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 2) бевацизумаб (Roche, № партии H0158B02) отдельно при дозе 15 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 3) тизотумаб ведотин при уровне дозы 2 мг/кг или 4 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21, в комбинации с бевацизумабом при дозе 15 мг/кг, обеспечиваемым в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 4) изотипический контроль IgG1 при дозе 4 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; или 5) контроль IgG1-MMAE при дозе 4 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21. Мышей наблюдали на предмет клинических признаков заболевания. Мышей размещали в индивидуальных вентилируемых (IVC) клетках, максимум по пять мышей на клетку и идентифицировали по ушным биркам. Для определения наличия статистически значимых различий в объемах опухолей в контрольных и получающих лечение группах сравнивали объемы опухолей у получающих лечение групп с таковыми у контрольной группы (например, получающие лечение группы по сравнению с контролем IgG1-MMAE), а

получающие комбинированное лечение группы сравнивали с группами, получающими лечение одним из соединений отдельно, с использованием анализа Манна-Уитни в последние сутки, когда все группы были интактными, т. е. в сутки 21 и сутки 32, соответственно. Для анализа времени выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 500 мм³) выполняли анализ Мантела-Кокса на графиках Каплана-Мейера.

[0216] Лечение с помощью 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба эффективно повышало противоопухолевую активность и время выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 500 мм³) по сравнению с тизотумабом ведотином отдельно или бевацизумабом отдельно на мышинной модели PDX для рака шейки матки (фиг. 1А-С, таблица 1). Лечение с помощью 4 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба явно превосходило все другие монотерапии и комбинации в повышении времени выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 500 мм³) (фиг. 1С).

[0217] Лечение с помощью 2 мг/кг или 4 мг/кг тизотумаба ведотина отдельно существенно не подавляло рост опухоли по сравнению с контролем IgG1-ММАЕ (фиг. 1А-С, таблица 1). Лечение с помощью бевацизумаба отдельно при дозе 15 мг/кг эффективно подавляло рост опухоли и повышало время выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 500 мм³) (фиг. 1А-С, таблица 1).

Таблица 1. Статистический анализ

Лечение	Средний объем опухоли	Процент мышей с объемом опухоли < 500 мм ³
	Р-значение по Манн-Уитни ¹	Р-значение по Мантелу-Коксу
Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	0,4359	0,266
Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	0,6842	0,583
Бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	0,0068	0,014
Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-ММАЕ, 4 мг/кг	0,0003	0,000

Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 4 мг/кг	0,0003	0,000
Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином, 2 мг/кг	0,0002	0,000
Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с бевацизумабом, 15 мг/кг	0,0524	0,514
Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином, 4 мг/кг	0,0002	0,000
Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с бевацизумабом, 15 мг/кг	0,0288	0,018

¹Статистический анализ выполняли по данным на сутки 21 (лечение по сравнению с контролем IgG1-MMAE) или по данным на сутки 32 (комбинированное лечение по сравнению с монотерапией).

Пример 2. Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом на мышинной модели рака шейки матки

[0218] Бевацизумаб, противоангиогенное антитело, специфическое в отношении фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), использовали для лечения рецидивирующей или персистирующей карциномы шейки матки IVB стадии. См. Bizzarri et al. Expert Opin. Biol. her. (2016). Комбинацию тизотумаба ведотина с бевацизумабом оценивали в настоящем документе для лечения рака шейки матки на доклинической модели. Противоопухолевую эффективность *in vivo* тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом оценивали на мышинной модели полученного от больного ксенотрансплантата (PDX) у самок голых мышей BALB/c (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Ксенотрансплантаты получали из образцов опухоли от раковых больных. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийных пассажах у голых мышей BALB/c. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 2-3 мм и помещали в забуференный фосфатом солевой раствор (PBS) до подкожной имплантации. В данном эксперименте использовали модель карциномы шейки матки PDX (модель ксенотрансплантата шейки матки CV1802 HuPrime®; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли путем измерения штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю и объем опухоли вычисляли следующим образом: $0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$. При достижении опухолями среднего объема 170 мм³ мышей рандомизировали на 7 групп (по 10 мышей на получающую лечение группу). Сутки рандомизация называли сутками 0. Мышей лечили следующими внутривенными инъекциями:

1) тизотумаб ведотин отдельно при уровне дозы 0,5 мг/кг или 1 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 2) бевацизумаб (Roche, № партии H0158B02) отдельно при дозе 15 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 3) тизотумаб ведотин при уровне дозы 0,5 мг/кг или 1 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21, в комбинации с бевацизумабом при дозе 15 мг/кг, обеспечиваемым в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; 4) изотипический контроль IgG1 при дозе 1 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21; или 5) контроль IgG1-MMAE при дозе 1 мг/кг, обеспечиваемый в сутки 0, сутки 7, сутки 14 и сутки 21. Мышей наблюдали на предмет клинических признаков заболевания. Мышей размещали в индивидуальных вентилируемых (IVC) клетках, максимум по пять мышей на клетку и идентифицировали по ушным биркам. Для определения наличия статистически значимых различий в объемах опухолей в контрольных и получающих лечение группах сравнивали объемы опухолей у получающих лечение групп с таковыми у контрольной группы (например, получающие лечение группы по сравнению с контролем IgG1-MMAE), а получающие комбинированное лечение группы сравнивали с группами, получающими лечение одним из соединений отдельно, с использованием анализа Манна-Уитни в последние сутки, когда все группы были интактными, т. е. в сутки 14 и сутки 25, соответственно. Для анализа выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 1000 мм³) выполняли анализ Мантела-Кокса на графиках Каплана-Мейера.

[0219] Лечение с помощью или 0,5 мг/кг, или 1 мг/кг тизотумаба ведотина отдельно или лечение с помощью 15 мг/кг бевацизумаба отдельно эффективно подавляло рост опухоли и повышало время выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 1000 мм³) на мышинной модели PDX для рака шейки матки (фиг. 2А-С, таблица 2). Лечение с помощью 0,5 мг/кг или 1 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба существенно повышало время выживаемости без прогрессирования (пороговый размер опухоли 1000 мм³) по сравнению с каким-либо лечением отдельным средством (фиг. 2С, таблица 2) и было более эффективным, чем лечение с помощью бевацизумаба отдельно, в подавлении роста опухоли (фиг. 2А, фиг. 2В и таблица 2). Удивительно, что в группе, получавшей лечение с помощью 0,5 мг/кг или 1 мг/кг тизотумаба ведотина в комбинации с 15 мг/кг бевацизумаба, у 2 и 8 из 10 мышей, соответственно, не наблюдали опухоли более чем 1000 мм³ до последних суток эксперимента (суток 81, фиг. 2С).

Таблица 2. Статистический анализ

Лечение	Средний объем опухоли	Процент мышей с объемом опухоли < 1000 мм ³
	Р-значение по Манн-Уитни ¹	Р-значение по Мантелу-Коксу
Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 1 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 1 мг/кг	< 0,0001	0,000
Бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 1 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 1 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с IgG1-MMAE, 1 мг/кг	< 0,0001	0,000
Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином, 0,5 мг/кг	0,6842	0,026
Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с бевацизумабом, 15 мг/кг	0,0288	0,033
Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с тизотумабом ведотином, 1 мг/кг	0,2176	0,000
Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг по сравнению с бевацизумабом, 15 мг/кг	< 0,0001	0,000

¹Статистический анализ выполняли по данным на сутки 14 (лечение по сравнению с контролем IGG1-MMAE) или по данным на сутки 25 (комбинированное лечение по сравнению с монотерапией).

Пример 3. Клиническое исследование А I/II фазы тизотумаба ведотина в комбинации с антителом против VEGF при рецидивирующем раке шейки матки или раке шейки матки IVB стадии

[0220] Это открытое многоцентровое испытание тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом у субъектов с рецидивирующим раком шейки матки или раком шейки матки IVB стадии. В настоящем документе оценивали эффективность, безопасность и переносимость

тизотумаба ведотина в комбинации с антителом против VEGF бевацизумабом у субъектов с рецидивирующим раком шейки матки или раком шейки матки IVB стадии.

Способы

[0221] Это открытое многоцентровое испытание тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом у субъектов с рецидивирующим раком шейки матки или раком шейки матки IVB стадии. Это испытание будет проводиться среди субъектов с раком шейки матки, которые прогрессировали во время стандартной лечебной терапии или после нее, не переносят или не отвечают критериям получения стандартного лечения. Испытание будет проводиться путем повышения доз и тизотумаба ведотина, и бевацизумаба. Субъектов распределяют в одну из трех получающих лечение групп. Отвечающие критериям субъекты получают лечение (1) тизотумабом ведотином, 1,3 мг/кг 1Q3W + бевацизумаб, 7,5 мг/кг 1Q3W, (2) тизотумабом ведотином, 1,3 мг/кг 1Q3W + бевацизумаб, 15 мг/кг 1Q3W, или (3) тизотумабом ведотином, 2,0 мг/кг 1Q3W + бевацизумаб, 1,5 мг/кг 1Q3W. Циклы лечения проводятся каждые 21 сутки (± 3 суток). Все компоненты лечения вводят внутривенно. Субъектов лечат до неприемлемой токсичности, отзыва согласия или начальных признаков рентгенологического прогрессирования. Возраст испытуемых, включенных в исследование, составляет ≥ 18 лет. Продолжительность испытания составляет приблизительно 7 лет. Критерии включения и критерии исключения субъектов, включенных в исследование, показаны в таблице 3.

Таблица 3. Перечень критериев включения и исключения

Критерии включения	• Должны иметь плоскоклеточную, аденосквамозную или аденокарциному шейки матки и прогрессировать при стандартном лечении или после него, либо не отвечают критериям, либо не переносят стандарт лечения рецидивирующего рака шейки матки или рака шейки матки IVB стадии. • Должны иметь заболевание, поддающееся измерению на исходном визите согласно RECIST v1.1 <i>Примечание: поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются измеримыми, если было продемонстрировано прогрессирование таких поражений.</i> • В сутки подписания информированного согласия возраст должен составлять по меньшей мере 18 лет. • Должны быть продемонстрированы приемлемые лабораторные показатели скрининга: <table border="1" data-bbox="459 1883 1404 1982"> <tr> <td data-bbox="459 1883 858 1937">Лабораторный тест</td><td data-bbox="858 1883 1404 1937">Значение</td></tr> <tr> <td data-bbox="459 1937 858 1982">Почечная функция</td><td data-bbox="858 1937 1404 1982"></td></tr> </table>	Лабораторный тест	Значение	Почечная функция	
Лабораторный тест	Значение				
Почечная функция					

		Рассчитанная (по формуле Кокрофта-Голта) скорость клубочковой фильтрации (GFR)	> 50 мл/минута.
		Функция печени	
		Аланинаминотрансфераза (ALT)	$\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) (при наличии опухоли/метастазов в печени допускается $\leq 5 \times$ ULN).
		Аспартатаминотрансфераза (AST)	$\leq 2,5 \times$ верхний предел нормы (ULN) (при наличии опухоли/метастазов в печени допускается $\leq 5 \times$ ULN).
		Билирубин	$\leq 1,5 \times$ ULN, за исключением случаев, когда прямой билирубин $\leq$ установленного ULN, за исключением субъектов с диагнозом синдрома Гилберта, прямой билирубин $\leq 2 \times$ ULN.
		Гематологический статус*	
		Абсолютное число нейтрофилов (ANC)	$\geq 1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$).
		Гемоглобин	$\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл). *Приемлемый гематологический статус должен быть достигнут без введения эритропоэтина и переливания эритроцитарной массы (pRBC) в течение 2 недель после C1D1.
		Число тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.
		Коагуляционный статус (Субъекты, не получающие антикоагулянтную терапию)	
		Время образования и активности тромбопластина (aPTT)	$\leq 1,25 \times$ ULN. Для субъектов, получающих нефракционированный гепарин: aPTT $\leq 1,5\text{-}2,0 \times$ ULN.
		Международный коэффициент нормализации (INR)	$\leq 1,2$.
		Коагуляционный статус (Антикоагулянтная терапия в пределах 2 недель после первой дозы исследуемого медицинского препарата запрещена)	

(Субъекты, получающие антикоагулянтную терапию)**	
Время образования и активности тромбопластина (aPTT)	$\leq 1,25 \times \text{ULN}$.
INR	Субъекты, принимающие антикоагулянты, которым требуются лабораторные оценки для титрования дозы (варфарин или другие зависящие от витамина К антикоагулянтные средства), должны получать постоянную дозу (без активного титрования) в течение ≥ 4 недель до первой запланированной дозы тизотумаба ведотина и должны иметь $\text{INR} \leq 2,5$ за 5 суток до суток 1 цикла 1. Субъекты, принимающие антикоагулянты, которым не требуются лабораторные оценки для титрования дозы, должны иметь $\text{INR} \leq 1,2$. Субъектам НЕ нужно получать стабильную дозу в течение ≥ 4 недель до первой запланированной дозы тизотумаба ведотина.
**Примечание: одновременное хроническое применение профилактической ацетилсалициловой кислоты (ASA) (например, аспирина) запрещено субъектам, получающим антикоагулянтную терапию любого типа.	
• Иметь показатель общего состояния 0 или 1 согласно Восточной объединенной группе онкологов (ECOG). • Иметь ожидаемую продолжительность жизни ≥ 3 месяцев. • Не быть беременной, не быть кормящей грудью и не планировать зачатия ребенка в течение запланированного срока испытания и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения испытываемого лечения, и отвечать по меньшей мере одному из следующих условий: ○ Не быть женщиной детородного возраста (WOCBP). ○ WOCBP должна дать согласие на использование адекватной контрацепции во время введения испытываемого лечения и в течение 6 месяцев после. Адекватная контрацепция для женщин определяется как высокоэффективные способы контрацепции. В странах, где это требуется, необходимо использовать два высокоэффективных способа контрацепции. • Возможность предоставления свежего биоптата из ранее не облученного поражения. Те субъекты, у которых невозможно получить	

	свежие биоптаты (например, из-за недоступной опухоли или из соображений безопасности), могут отправить архивный биоптат вместо свежего биоптата. <i>Примечание: аспираты не принимаются.</i> • Должно быть восстановление от всех АЕ в связи с предыдущими системными терапевтическими средствами до степени ≤ 1. <i>Субъекты с нейропатией ≤ 2 степени могут отвечать критериям.</i> • Должны быть готовы и способны соблюдать запреты и ограничения, указанные в данном протоколе. • Должны подписать форму информированного согласия (ICF), в которой указывается, что субъект испытания понимает цель испытания и процедуры, необходимые для испытания, и желает участвовать в испытании.
Критерии исключения	• Имеет клинически значимый двусторонний гидронефроз, который не может быть купирован мочеточниковыми стентами или чрескожным дренированием. • Имеет клинические признаки или симптомы желудочно-кишечной непроходимости и требует парентерального введения жидкости и/или питания. Послеоперационные непроходимости в течение 4 недель после хирургического вмешательства на брюшной полости допускаются. • Имеет клинически значимые кровотечения или риски: ○ известные прошлые или текущие дефекты коагуляции, приводящие к повышенному риску кровотечения; ○ диффузное альвеолярное кровоизлияние из-за васкулита; ○ известный кровоточащий диатез; ○ продолжающееся сильное кровотечение; ○ травмы с повышенным риском опасного для жизни кровотечения; ○ в анамнезе тяжелая травма головы или внутричерепное хирургическое вмешательство в пределах 8 недель до начала исследования; ○ инвазия опухоли в кровеносный сосуд, которая может подвергнуть субъекта риску кровотечения; ○ предшествующий анамнез (в пределах 3 месяцев) или текущие доказательства гемопизиса (1/2 чайной ложки или более); ○ недавнее (в пределах 4 недель до первой дозы испытываемого лечения) клинически значимое желудочно-кишечное или вагинальное кровотечение, требующее переливания PRBC; ○ недавние (в пределах 4 недель до первой дозы испытываемого лечения) свидетельства об осложнениях заживления ран, требующих медицинского вмешательства.

	• При исходном визите имеет активное заболевание глазной поверхности. Субъекты, у которых в анамнезе имелся рубцовый конъюнктивит, не отвечают критериям. • Имеет в анамнезе синдром Стивена Джонсона. • Имеет сердечно-сосудистые проблемы или риск: ○ клинически значимого заболевания сердца, включающего в себя нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в пределах 6 месяцев до первой дозы испытываемого лечения или в анамнезе миокардит, связанный с иммунотерапией; ○ клинически значимого заболевания сердца, включающего в себя нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда, в пределах 6 месяцев до первой дозы испытываемого лечения или в анамнезе миокардит, связанный с иммунотерапией; ○ любой истории болезни со сниженной фракцией выброса сердца $< 45\%$; ○ заметного исходного удлинения интервала QT/QTc (например, повторной демонстрации интервала QTc > 450 мс); ○ полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка (определяемой как интервал QRS ≥ 120 мс в форме блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка) или неполной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка. • Имеет в анамнезе неконтролируемую клинически значимую гипертензию. • Имеет известное прошлое или текущее злокачественное новообразование, отличное от диагноза критерия включения, за исключением неинвазивной базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы кожи; неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря и любого рака с CR > 5 лет. • Имеет известные активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит. Субъекты с ранее пролеченными метастазами в головной мозг могут участвовать при условии, что они рентгенологически стабильны (т. е. без признаков прогрессирования) в течение по меньшей мере 28 суток при использовании повторной визуализации (следует отметить, что повторная визуализация должна выполняться во время скрининга испытания). Субъекты должны быть клинически стабильными и не должны нуждаться в лечении стероидами в течение по меньшей мере 14 суток до первой дозы испытываемого лечения. • Получал предшествующую терапию, отвечающую любому из следующих критериев: ○ любое предшествующее лечение лекарственными средствами, производными от ММАЕ; ○ получение радиотерапии в пределах 7 суток до начала испытываемого лечения; субъекты должны восстановиться после всех клинически значимых токсических воздействий, связанных с радиацией, им не потребовались кортикостероиды, и они не болели лучевым пневмонитом;
--	---

	○ получение предшествующей системной противораковой терапии, включающей в себя исследуемые средства, в течение 4 недель (28 суток) до первой дозы испытываемого лечения; <i>Примечание: субъекты должны восстановиться от всех АЕ в результате предшествующих терапевтических средств до степени ≤ 1 или до исходного уровня. Субъекты с нейропатией ≤ 2 степени могут отвечать критериям.</i> ○ получение предшествующей терапии с помощью средства против PD-1, против PD-L1 или против PD L2 или средства, направленного на другой стимуляторный или коингибиторный Т-клеточный рецептор (например, CTLA-4, OX40, CD137), и прекращение лечения из-за представляющего особый интерес АЕ 3 или более высокой степени (AESI); ○ получение живой вакцины в пределах 30 суток до первой дозы испытываемого лечения; примеры живых вакцин содержат без ограничения следующие: вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветрянки/опоясывающего герпеса (ветряной оспы), желтой лихорадки, бешенства, бациллы Кальметта-Герена (BCG) и брюшного тифа; вакцины против сезонного гриппа для инъекций, как правило, являются вакцинами убитого вируса и разрешены; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist®) являются живыми аттенуированными вакцинами и не допускаются. • Перенес серьезное или незначительное хирургическое вмешательство в пределах 4 недель (28 суток) после первой дозы испытываемого лечения. Субъекты должны адекватно восстановиться от токсичности и/или осложнений, вызванных вмешательством, до начала испытываемого лечения. Субъекты, у которых на период лечения запланировано серьезное хирургическое вмешательство, также должны быть исключены из исследования. • Имеет диагноз иммунодефицита или получает системную стероидную терапию (при введении дозы, превышающей 10 мг преднизона или его эквивалента в сутки) или любую другую форму иммуносупрессивной терапии в пределах 7 суток до первой дозы испытываемого лечения. • На данный момент участвует или участвовал в испытании исследуемого средства или использовал исследуемое устройство в пределах 4 недель до первой дозы испытываемого лечения. <i>Примечание: субъекты, которые вошли в фазу последующего наблюдения в исследовательском испытании, могут участвовать, если прошло 4 недели после последней дозы предыдущего исследуемого средства.</i> • Имеет продолжающееся тяжелое неконтролируемое медицинское состояние; клинически значимую активную вирусную, бактериальную или грибковую инфекцию, требующую внутривенного (IV) или перорального (PO) лечения с антимикробной терапией, заканчивающейся менее чем за 7 суток до первого введения испытываемого лечения.
--	--

	• <i>Примечание: этот критерий не применяется к пероральным антибиотикам при инфекциях мочевыводящих путей, однако внутривенные антибиотики при УТИ необходимо прекратить по меньшей мере за 7 суток до первой дозы испытываемого лечения.</i> • Имеет в известном анамнезе инфекцию вируса иммунодефицита человека (HIV) и/или инфекцию вируса гепатита В или С, или известно, что является положительным по антигену вируса гепатита В (HBsAg)/ДНК вируса гепатита В (HBV) или антителу против вируса гепатита С или РНК вируса гепатита С. Активный гепатит С определяют по известному положительному результату антител против вируса гепатита С и по известным количественным результатам по РНК вируса гепатита С, превышающей нижние пределы выявления анализа. <i>Примечание: тестирование на HIV, вирус гепатита В или вирус гепатита С не требуется, если только это не предписано местными органами здравоохранения.</i> • Имеет известную аллергию, гиперчувствительность или непереносимость в отношении какой-либо части конкретного режима лечения, выбранного для субъекта. • Имеет в анамнезе или текущие доказательства любого состояния, терапии или лабораторных патологий, которые могут исказить результаты испытания, помешать участию субъекта в течение всего периода испытания или максимально не соответствуют интересам субъекта в участии по мнению исследователя лечения. • Имеет известные психиатрические нарушения или нарушения, связанные со злоупотреблением веществами, которые могут помешать выполнению требований испытания. • Перенес аллогенную трансплантацию тканей/солидных органов. • Представляет собой WOCBP, у которой до лечения был положительный сывороточный тест на беременность. Субъекты, находящиеся в постменопаузе или необратимо стерилизованные, могут считаться не имеющими репродуктивного потенциала. • Имеет в анамнезе клинически значимый свищ или перфорацию желудочно-кишечного тракта. • Имеет опухолевую инфильтрацию мышц и/или слизистых оболочек кишечника или мочевого пузыря. • Требуется антикоагулянтная терапия.
--	--

[0222] Тизотумаб ведотин будет поставляться во флаконах, содержащих 40 мг тизотумаба ведотина в виде лиофилизированного порошка. Тизотумаб ведотин (лиофилизированные флаконы) следует хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Порошок необходимо разбавлять 4 мл воды для инъекции, чтобы получить раствор 10 мг/мл.

Восстановленный тизотумаб ведотин необходимо разбавлять в инфузионном пакете 100 мл 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для субъекта. Инфузия должна быть завершена в течение 24 часов после восстановления флаконов с тизотумабом ведотином. Для инфузии необходимо использовать встроенный 0,2-мкм фильтр. Необходимо ввести весь объем инфузии 100 мл из подготовленного инфузионного пакета, мертвый объем не учитывают. Бевацизумаб будет предоставлен спонсором.

[0223] Цели и конечные точки описаны в таблице 4. Субъектов лечат до прогрессирования заболевания, токсичности или отзыва согласия. Циклы лечения будут проводиться каждые 21 сутки (± 3 суток). Все компоненты лечения будут вводиться внутривенно. Субъекты будут получать лечение до неприемлемой токсичности, отзыва согласия или первых признаков рентгенологического прогрессирования.

[0224] Визуализацию будут осуществлять каждые 6 недель в течение первой 31 недели для субъектов в части повышения дозы и каждые 6 недель в течение первых 31 или 37 недель, а затем каждые 12 недель после этого, считая от даты введения первой дозы. Получение изображений в ходе испытаний должно продолжаться до тех пор, пока у субъекта не будет рентгенологически выявлено прогрессирование заболевания, до начала новой противораковой терапии, отзыва согласия, или пока субъект не умрет. Частоту объективного ответа (ORR) будут анализировать до двух моментов времени: оценка отсутствия эффективности и оценка первичной эффективности.

Таблица 4. Цели и конечные точки

ЦЕЛИ	КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ
Первичные	
Установить минимальную переносимую дозу (MTD) и рекомендуемую дозу 2 фазы (RP2D) тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом у субъектов с запущенным раком шейки матки.	Частоты возникновения ограничивающих дозу токсичностей (DLT), нежелательных явлений (AE), тяжелых нежелательных явлений (SAE), AE, связанных с инфузией, общая терминология для нежелательных явлений (CTCAE) ≥ 3 степени AE и AE, связанных с испытываемым лечением в ходе испытания.
Вторичные	

• Оценить безопасность и переносимость тизотумаба ведотина в сочетании с бевацизумабом. • Оценить противоопухолевую активность. • Оценить продолжительность ответа на тизотумаб ведотин в комбинации с бевацизумабом. • Оценить клиническую эффективность тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом. • Оценить фармакокинетические характеристики (ПК) и иммуногенность тизотумаба ведотина в комбинации с бевацизумабом.	• Нежелательные явления (AE) и лабораторные параметры безопасности. • Частота объективного ответа (ORR) согласно RECIST v1.1. • Продолжительность ответа (DOR) согласно RECIST v1.1. • Время до ответа (TTR) согласно RECIST v1.1. • Выживаемость без прогрессирования (PFS) согласно RECIST v1.1. • Общая выживаемость (OS). • ПК-концентрации и антитела против лекарственных средств (ADA), связанные с тизотумабом ведотином.
Исследовательские	
• Изучить взаимосвязь между биомаркерами и клиническим ответом. • Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры.	• Экспрессия TF в опухолевых биоптатах, циркулирующий TF, протеомные анализы и геномные сигнатуры. • Циркулирующий TF и протеомные анализы.

[0225] Для субъектов, которые не переносят указанную в протоколе схему введения дозы, допускается снижение дозы тизотумаба ведотина, чтобы позволить субъекту продолжить лечение тизотумабом ведотином (таблица 5).

Таблица 5. Схема модификации дозы для тизотумаба ведотина

Принятая доза тизотумаба ведотина	Пониженная доза тизотумаба ведотина
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг

[0226] Дозу бевацизумаба нельзя понижать, но ее можно поддерживать. Побочные реакции, такие как усиленное кровотечение и кровоизлияние, усиленное слезотечения, эксфолиативный дерматит и ринит, связаны с введением бевацизумаба и могут усугубляться введением тизотумаба ведотина.

[0227] Тизотумаб ведотин может вызывать реакции, связанные с инфузией (IRR), включая тяжелую гиперчувствительность или анафилаксию. Признаки и симптомы обычно

развиваются во время инфузии лекарственного средства или вскоре после таковой. За всеми субъектами следует наблюдать в течение 2 часов после окончания первой инфузии тизотумаба ведотина и 15 минут при всех последующих циклах. В случае, если во время или после первой инфузии тизотумаба ведотина или при последующих циклах наблюдается какая-либо клинически значимая IRR, за субъектом следует наблюдать в течение 2 часов после окончания введения тизотумаба ведотина для всех последующих инфузий. В любое время во время инфузии должно быть обеспечено немедленное неотложное лечение анафилактической реакции в соответствии с институциональными стандартами. Для лечения возможных анафилактических реакций всегда должны быть доступны, например, дексаметазон 10 мг и эпинефрин в разведении 1:1000 или эквиваленты вместе с оборудованием для вспомогательной вентиляции легких.

[0228] Прекращение испытываемого лечения (всех компонентов испытания) не означает отказ от участия в испытании. За субъектами следует продолжать наблюдение. Субъекты должны быть отстранены от испытываемого лечения, если соблюдается один из следующих критериев:

- рентгенографически выявленное прогрессирование заболевания;
- смерть;
- неприемлемые АЕ, требующие прекращения лечения;
- мнение исследователя о том, что в интересах субъекта следует прекратить лечение;
- беременность;
- выбор субъекта;
- начало новой противораковой терапии.

[0229] При прекращении лечения исследователи должны выполнить визит для прекращения лечения и необходимые визиты последующего наблюдения для обеспечения безопасности. Визит для прекращения лечения должен быть выполнен как можно скорее после окончательного прекращения всех компонентов испытания (предпочтительно в течение 7 суток после принятия решения о прекращении лечения) и до начала нового противоракового лечения. После прекращения лечения за субъектами продолжают наблюдение с целью оценки состояния после лечения до смерти или прекращения участия в испытании.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, при этом способ включает введение субъекту антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство, связывающегося с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным.

2. Способ по п. 1, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг.

3. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,65 мг/кг.

4. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,65 мг/кг.

5. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 0,9 мг/кг.

6. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 0,9 мг/кг.

7. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 1,2 мг/кг.

8. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 1,2 мг/кг.

9. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 1,3 мг/кг.

10. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 1,3 мг/кг.

11. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой приблизительно 2,0 мг/кг.

12. Способ по п. 2, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят дозой 2,0 мг/кг.

13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

14. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждые 3 недели.

15. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз приблизительно каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 суток, включая период отдыха.

16. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз каждую 1 неделю на протяжении 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 суток, включая период отдыха.

17. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят приблизительно в сутки 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

18. Способ по любому из пп. 1-12, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в сутки 1, 8 и 15 4-недельного цикла.

19. Способ по любому из пп. 1-18, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 7,5 мг/кг.

21. Способ по любому из пп. 1-19, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 7,5 мг/кг.

22. Способ по любому из пп. 1-19, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой приблизительно 15 мг/кг.

23. Способ по любому из пп. 1-19, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят дозой 15 мг/кг.

24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз приблизительно каждые 3 недели.

25. Способ по любому из пп. 1-23, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз каждые 3 недели.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство вводят по меньшей мере через 30 минут после введения антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не отвечал на лечение, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

28. Способ по любому из пп. 1-26, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и испытывал рецидив после лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

29. Способ по любому из пп. 1-26, в котором субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения, при этом одно или более терапевтических средств не являются конъюгатом антитело-лекарственное средство.

30. Способ по любому из пп. 27-29, в котором одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, 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, а также комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана.

31. Способ по любому из пп. 1-30, в котором субъект не является кандидатом для радикальной терапии.

32. Способ по п. 31, в котором радикальная терапия содержит радиотерапию и/или хирургическое вмешательство с экзентерацией.

33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором рак шейки матки представляет собой рак шейки матки поздней стадии.

35. Способ по п. 34, в котором рак шейки матки поздней стадии представляет собой рак шейки матки 3 стадии или 4 стадии.

36. Способ по пп. 34 или 35, в котором рак шейки матки поздней стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

38. Способ по любому из пп. 1-37, в котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

39. Способ по любому из пп. 1-38, в котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

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

при этом переменная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR-области антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитело-лекарственное средство определяются по схеме нумерации IMGT.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

41. Способ по любому из пп. 1-40, в котором антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

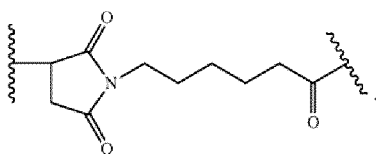
42. Способ по любому из пп. 1-41, в котором антитело против TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

43. Способ по любому из пп. 1-42, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом против TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

44. Способ по п. 43, в котором линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

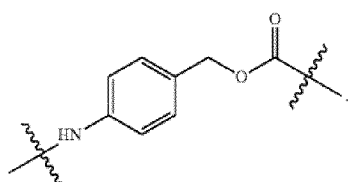
45. Способ по п. 44, в котором расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой -МС-vc-РАВ-, в которой:

а) МС представляет собой



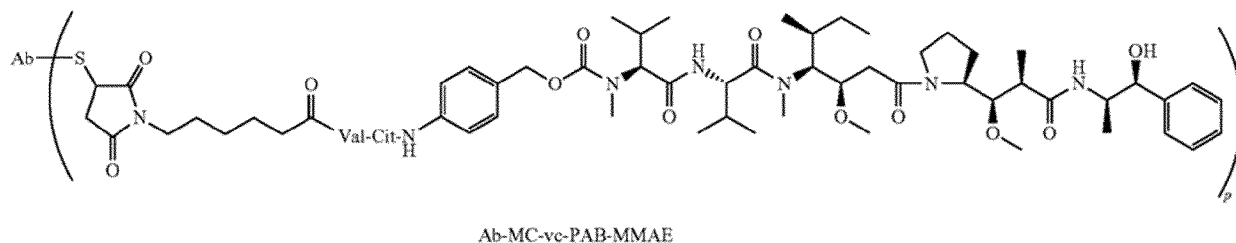
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой



46. Способ по любому из пп. 43-45, в котором линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела против TF, полученного с помощью частичного восстановления или полного восстановления антитела против TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

47. Способ по п. 46, в котором линкер присоединен к монометилауристатину Е (ММАЕ), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой



в которой p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела против TF, и Ab обозначает антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

48. Способ по п. 47, в котором среднее значение p в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором путь введения для конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

51. Способ по любому из пп. 1-50, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17;
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18; и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и

причем переменная область легкой цепи содержит:

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

причем CDR-области антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются по схеме нумерации Kabat.

52. Способ по любому из пп. 1-51, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 85% идентичностью последовательностей в отношении аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

53. Способ по любому из пп. 1-52, в котором антитело против VEGF содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

54. Способ по любому из пп. 1-53, в котором антитело против VEGF содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

55. Способ по любому из пп. 1-54, в котором антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

56. Способ по любому из пп. 1-54, в котором антитело против VEGF представляет собой биоаналог бевацизумаба.

57. Способ по п. 56, в котором биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, FKB238, BCD-021, BCD500, Kravea, BI 695502, CT-P16, CHS-5217, DRZ_BZ, Cizumab, Bevax, ONS-1045, PF-06439535, HD204, Bevacirel и SB8.

58. Способ по п. 56, в котором биоаналог бевацизумаба выбран из группы, состоящей из бевацизумаба-awwb, бевацизумаба-bvzr, Kravea, Cizumab, Bevax и Bevacirel.

59. Способ по любому из пп. 1-58, в котором путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

60. Способ по п. 59, в котором путь введения для антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

61. Способ по любому из пп. 1-60, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

62. Способ по любому из пп. 1-60, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

63. Способ по любому из пп. 1-62, в котором по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток экспрессируют TF.

64. Способ по любому из пп. 1-63, в котором один или более терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

65. Способ по п. 64, в котором один или более терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из размера опухоли, происходящей от рака, частоты объективного ответа,

продолжительности ответа, времени до ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

66. Способ по любому из пп. 1-65, в котором размер опухоли, происходящей от рака, снижается по меньшей мере на приблизительно 10%, по меньшей мере на приблизительно 15%, по меньшей мере на приблизительно 20%, по меньшей мере на приблизительно 25%, по меньшей мере на приблизительно 30%, по меньшей мере на приблизительно 35%, по меньшей мере на приблизительно 40%, по меньшей мере на приблизительно 45%, по меньшей мере на приблизительно 50%, по меньшей мере на приблизительно 60%, по меньшей мере на приблизительно 70% или по меньшей мере на приблизительно 80% по сравнению с размером опухоли, происходящей от рака, до введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

67. Способ по любому из пп. 1-66, в котором частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80%.

68. Способ по любому из пп. 1-67, в котором субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

69. Способ по любому из пп. 1-68, в котором субъект демонстрирует общую выживаемость по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

70. Способ по любому из пп. 1-69, в котором продолжительность ответа на конъюгат антитело-лекарственное средство составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, по меньшей мере приблизительно 2 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, по меньшей мере приблизительно 4 месяца, по меньшей мере приблизительно 5 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 7 месяцев, по меньшей мере приблизительно 8 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 10 месяцев, по меньшей мере приблизительно 11 месяцев, по меньшей мере приблизительно 12 месяцев, по меньшей мере приблизительно восемнадцать месяцев, по меньшей мере приблизительно два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере приблизительно четыре года или по меньшей мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента.

71. Способ по любому из пп. 1-70, в котором субъект имеет одно или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

72. Способ по любому из пп. 1-71, в котором субъект подвержен риску развития одного или более нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное

терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или более нежелательных явлений.

73. Способ по пп. 71 или 72, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в области живота, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, усталость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, конъюнктивальное изъязвление, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического состояния здоровья.

74. Способ по любому из пп. 71-73, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление 3-й или более высокой степени.

75. Способ по любому из пп. 71-73, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой тяжелое нежелательное явление.

76. Способ по пп. 71 или 72, в котором одно или более нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, конъюнктивальное изъязвление и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой смазывающие глазные капли без консервантов, глазное сосудосуживающее средство, антибиотик и/или стероидные глазные капли.

77. Способ по любому из пп. 1-76, в котором субъект представляет собой человека.

78. Способ по любому из пп. 1-77, в котором конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтический приемлемый носитель.

79. Способ по любому из пп. 1-78, в котором антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтический приемлемый носитель.

80. Набор, содержащий:

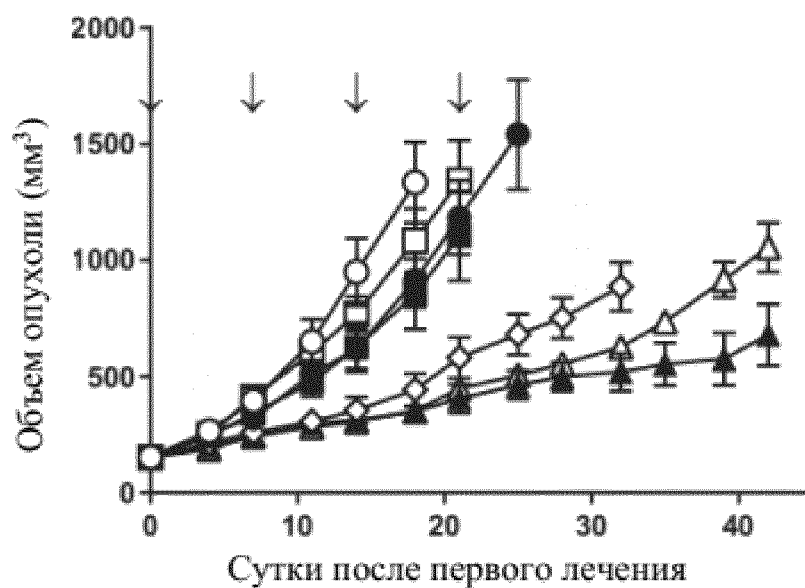
(a) дозу в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 0,65 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с тканевым фактором (TF), причем конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело против TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным; и

(c) инструкции по применению антитела против VEGF или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому из пп. 1-79.

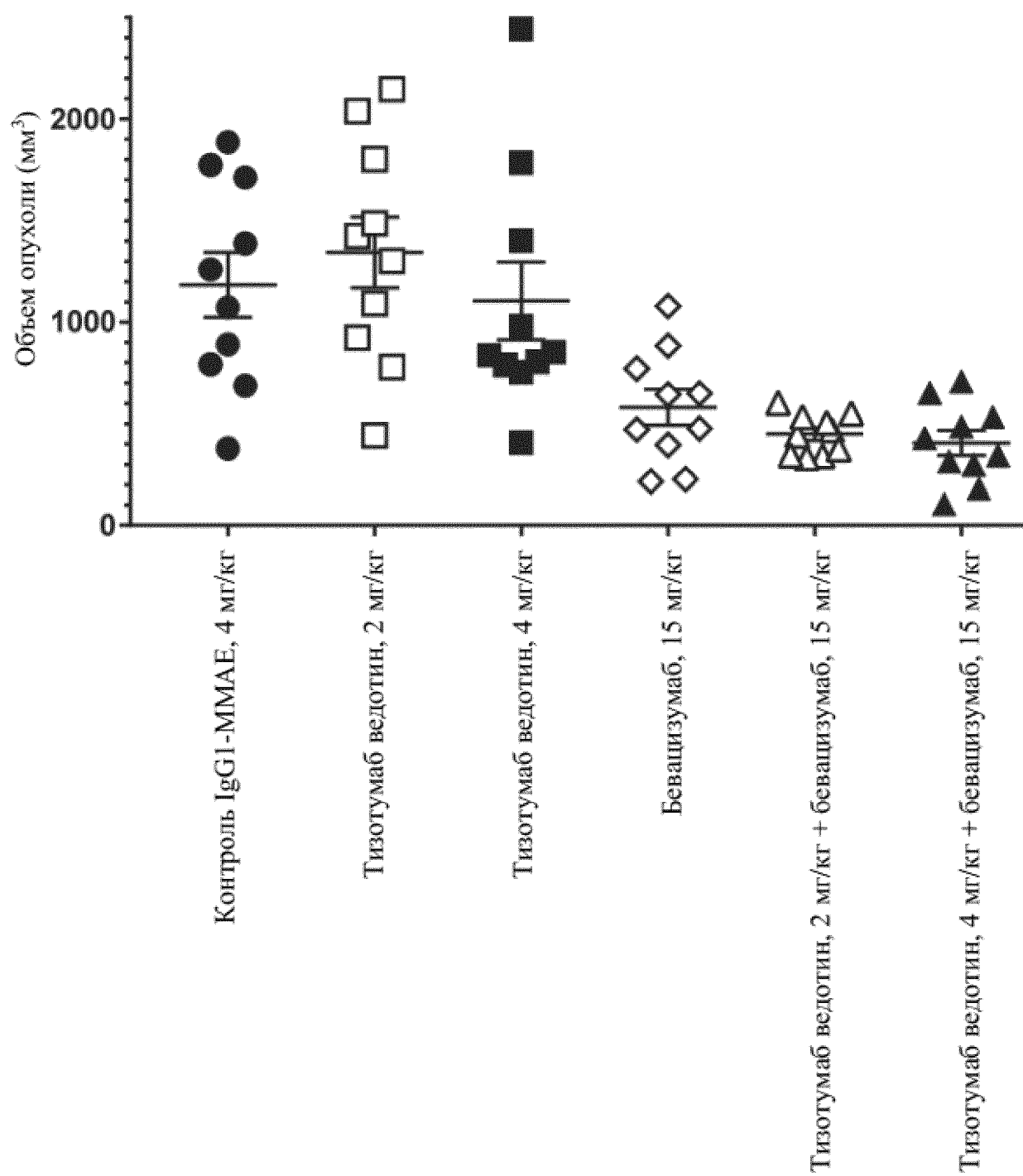
81. Набор по п. 80, при этом антитело против VEGF или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой бевацизумаб.

82. Набор по пп. 80 или 81, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб ведотин.

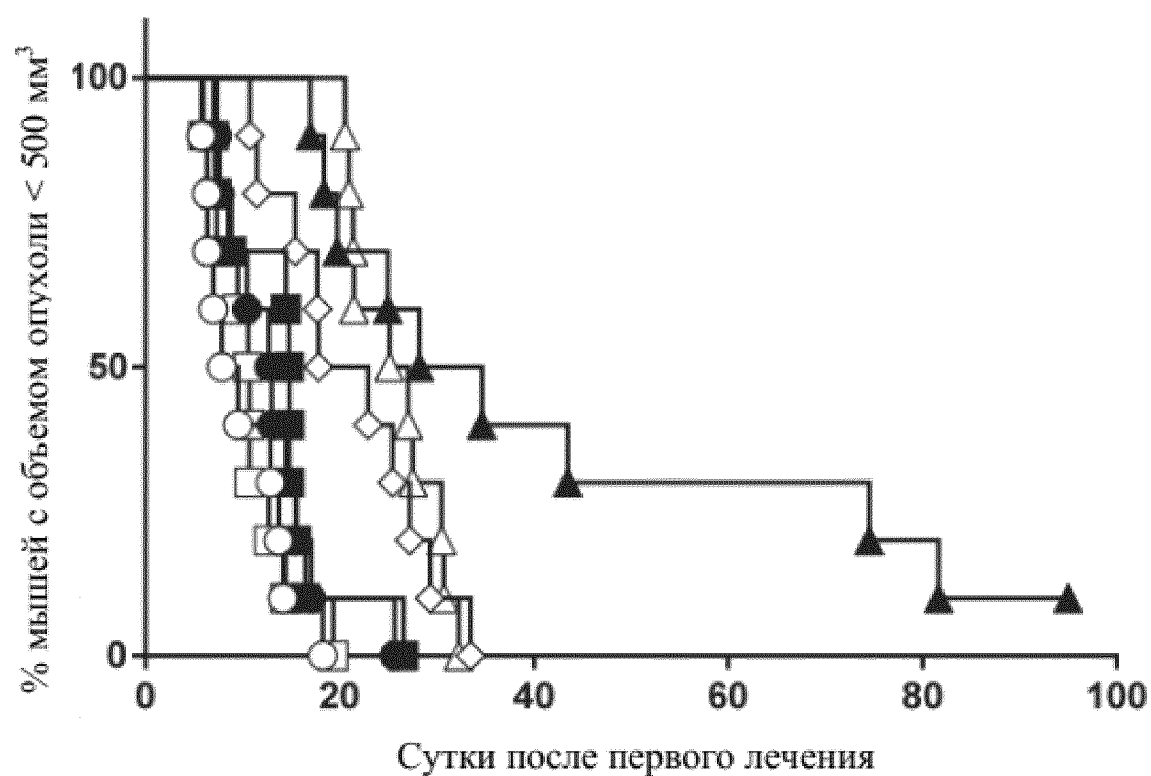


- Контроль IgG1, 4 мг/кг
- Контроль IgG1-MMAE, 4 мг/кг
- Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг
- Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг
- ◇ Бевацизумаб, 15 мг/кг
- △ Тизотумаб ведотин, 2 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг
- ▲ Тизотумаб ведотин, 4 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг
- ↓ Лечение

ФИГ. 1А

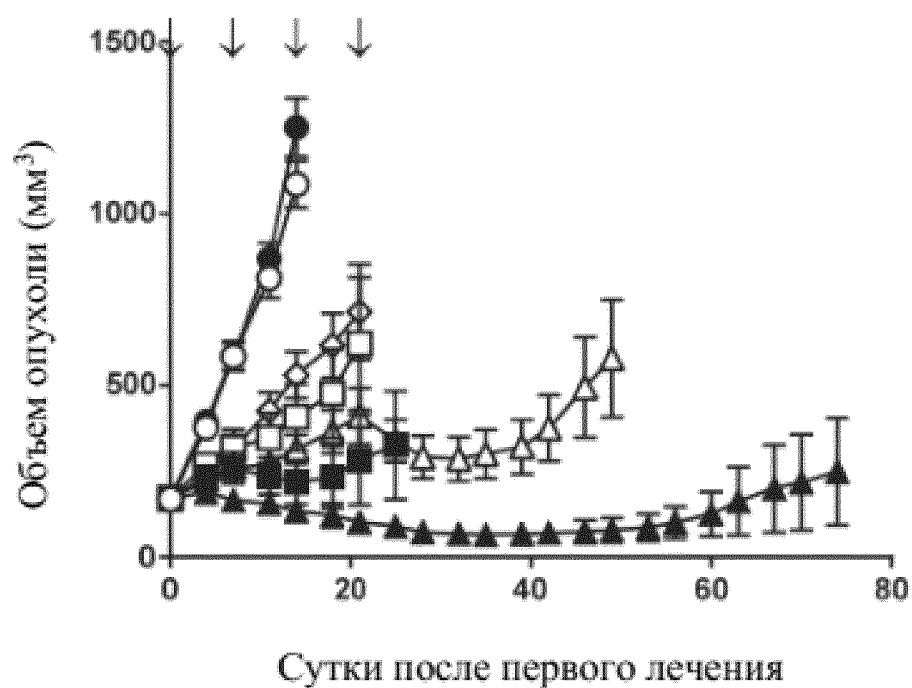


ФИГ. 1В



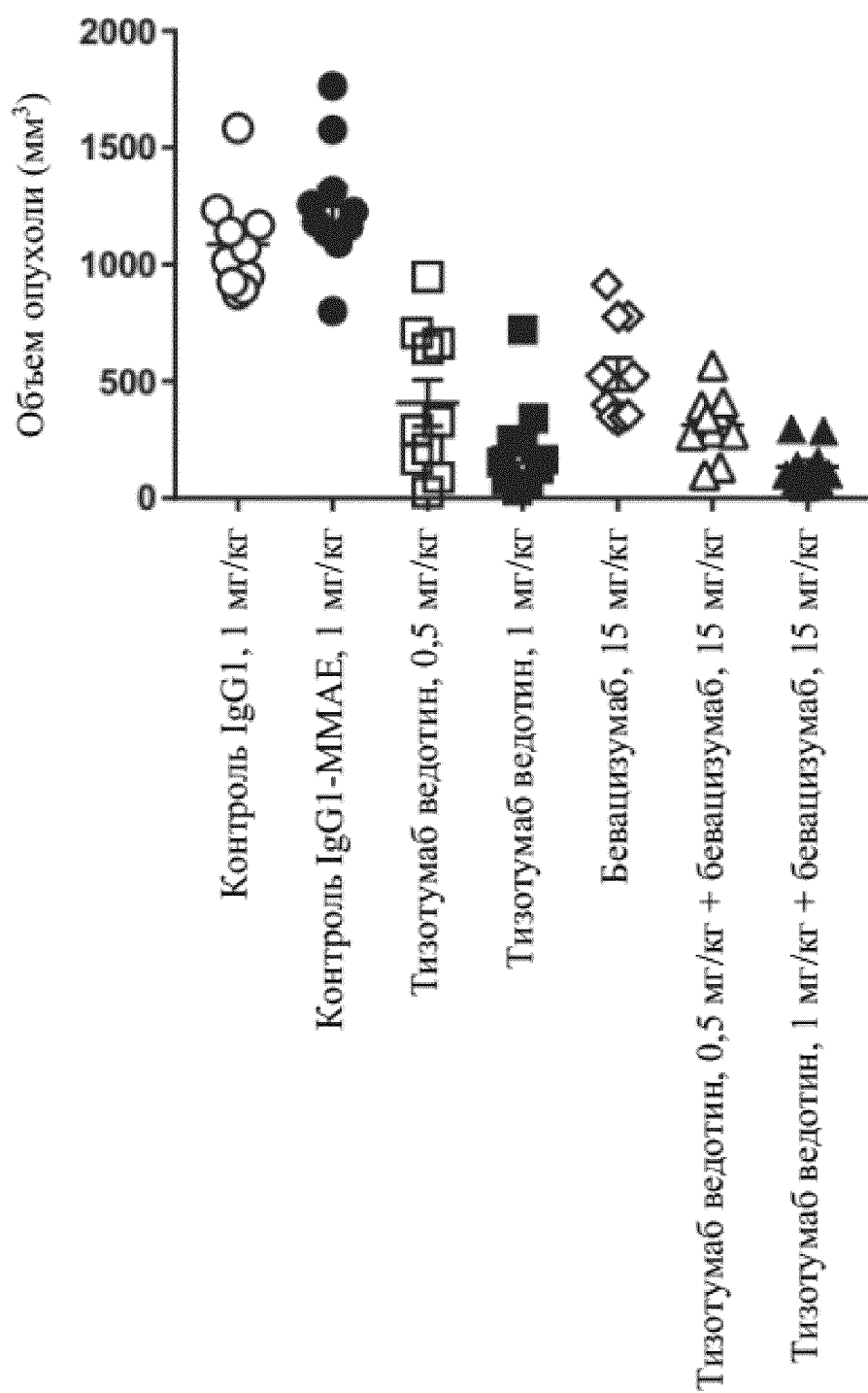
- контроль IgG1, 4 мг/кг
- контроль IgG1-MMAE, 4 мг/кг
- тизотумаб ведотин, 2 мг/кг
- тизотумаб ведотин, 4 мг/кг
- ◇ тизотумаб ведотин, 4 мг/кг
- △ бевацизумаб, 15 мг/кг
- ▲ тизотумаб ведотин, 2 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг

ФИГ. 1С

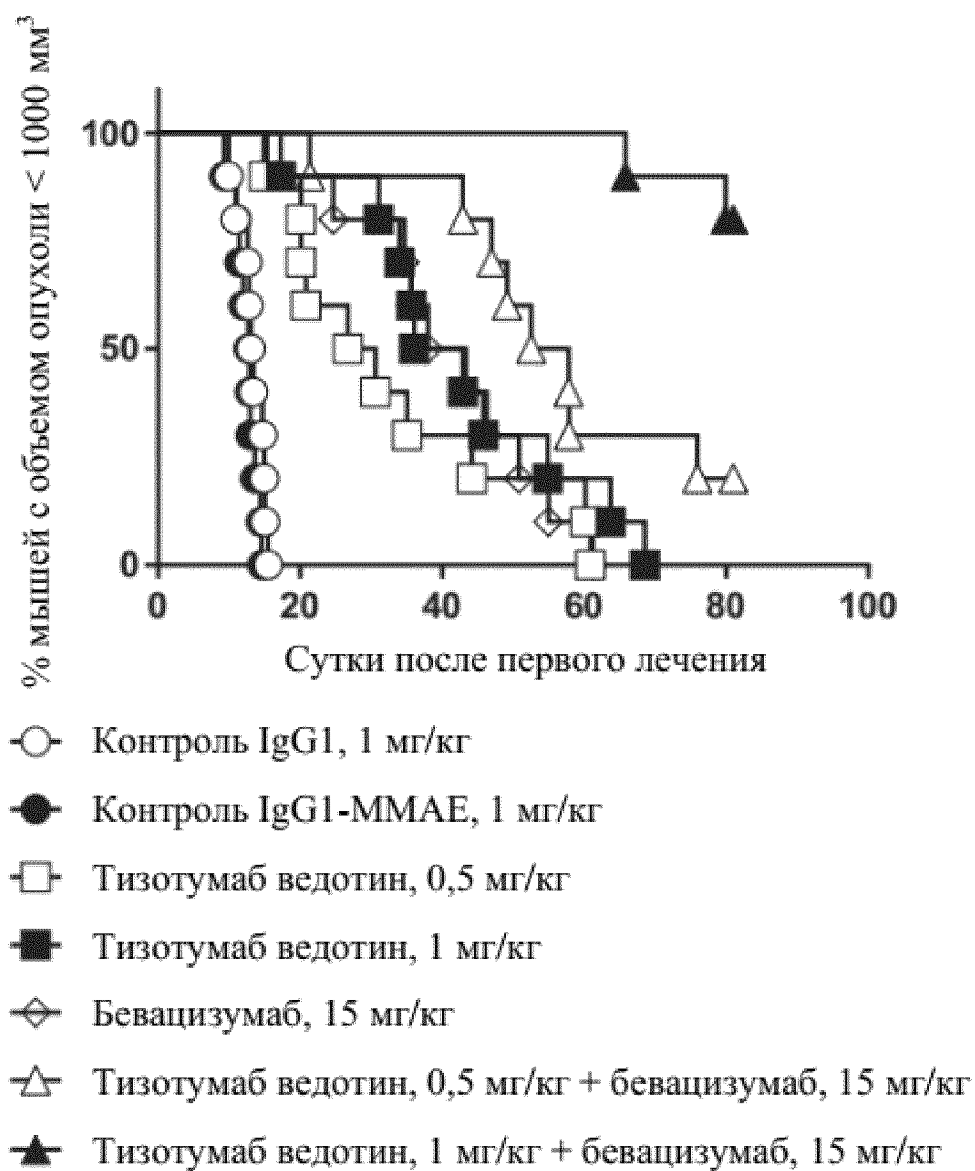


- Контроль IgG1, 1 мг/кг
 - Контроль IgG1-MMAE, 1 мг/кг
 - Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг
 - Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг
 - ◇ Бевацизумаб, 15 мг/кг
 - △ Тизотумаб ведотин, 0,5 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг
 - ▲ Тизотумаб ведотин, 1 мг/кг + бевацизумаб, 15 мг/кг
- ↓ Лечение

ФИГ. 2А



ФИГ. 2В



ФИГ. 2С