

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291413 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.08(22) Дата подачи заявки  
2020.11.06(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)  
C07K 16/36 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 47/68 (2017.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА К PD-1 И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(31) 62/932,377

(32) 2019.11.07

(33) US

(86) PCT/IB2020/060485

(87) WO 2021/090272 2021.05.14

(71) Заявитель:

ГЕНМАБ А/С (DK); МСД  
ИНТЕРНАЦИОНАЛ ГМБХ (CN)

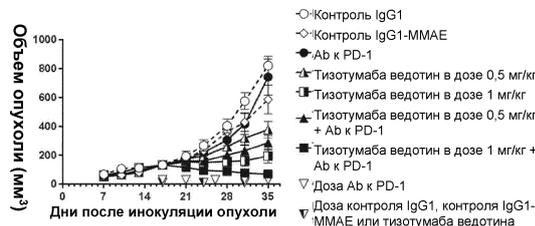
(72) Изобретатель:

Рангвала Решма Абдулла (US), Брей  
Эстер К.В., Верплоеген Сандра  
(NL), Абидойе Ойевале О., Никасио  
Леонардо Виана, Као Энтони, Гардай  
Шира (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении предусмотрено антитело к PD-1, содержащее определяющие комплементарность области (CDR) пембролизумаба в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, связывающимся с тканевым фактором (TF), содержащим монометилауристатин Е и CDR тизотумаба (например, тизотумаба ведотин), и их применение в способах лечения рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки. В настоящем изобретении также предусмотрены композиции и наборы, содержащие антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба, и конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, содержащий монометилауристатин Е и CDR тизотумаба (например, тизотумаба ведотин), для применения в лечении рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки.



A1

202291413

202291413

A1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ АНТИТЕЛА К  
PD-1 И КОНЬЮГАТА АНТИТЕЛО К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ-  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО**

**ОПИСАНИЕ**

**Ссылка на родственные заявки**

[1] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/932377, поданной 7 ноября 2019 года, содержание которой включено в данный документ в полном объеме.

**Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

[2] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, такого как рак молочной железы и рак шейки матки, с помощью комбинации антитела к PD-1, содержащего определяющие комплементарность области (CDR) пембролизумаба, и конъюгата антитело к тканевому фактору (антитела к TF)-лекарственное средство, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR тизотумаба, конъюгированного с монометилауристатином E (MMAE).

**Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[3] 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 зимогена протромбина. Образование тромбина в конечном итоге приводит к свертыванию крови. TF позволяет клеткам инициировать каскады свертывания крови и функционирует в качестве высокоаффинного рецептора фактора свертывания крови VII (FVII), сериновой протеазы. Образовавшийся комплекс обеспечивает каталитическое событие, ответственное за инициацию протеазных каскадов коагуляции посредством специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих протеазных каскадов, которые циркулируют в качестве нефункциональных предшественников, TF представляет собой сильнодействующий инициатор, который является полностью функциональным при экспрессии на клеточных поверхностях.

[4] TF представляет собой рецептор клеточной поверхности для серинового протеазного фактора VIIa (FVIIa). Связывание FVIIa с TF запускает сигнальные процессы

внутри клетки, при этом указанная сигнальная функция играет роль в ангиогенезе. В то время как ангиогенез является нормальным процессом роста и развития, а также заживления ран, он также является фундаментальным этапом перехода опухолей из спящего состояния 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, за счет чего стимулируется прорастание новых кровеносных сосудов из существующих здоровых кровеносных сосудов по направлению к опухоли и внутрь нее. По мере проникновения новых кровеносных сосудов в опухоль, опухоль может быстро увеличиваться в размерах и инвазировать локальные ткани и органы. Через новые кровеносные сосуды раковые клетки могут попадать в кровоток и оседать в других органах, образуя новые опухоли, также известные как метастазы.

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

**[6]** Различные виды рак человека содержит многочисленные генетические и эпигенетические изменения, приводящие к образованию неоантигенов, потенциально распознаваемых иммунной системой (Sjoblom *et al.*, 2006, *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, характеризуется значительным противораковым потенциалом, широкой способностью и исключительной специфичностью реагирования на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное применение всех этих свойств адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех вариантов лечения рака. До недавнего времени иммунотерапия рака сосредоточивала значительные усилия на подходах, которые усиливают противоопухолевый иммунный ответ посредством адоптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против соответствующих антигенов или предоставления неспецифических иммуностимулирующих средств, таких как цитокины. Однако в последнее десятилетие интенсивные усилия по разработке специфических ингибиторов пути иммунных контрольных точек начали обеспечивать новые иммунотерапевтические подходы к лечению рака, в том числе разработку антитела ипилимумаб (YERVOY®), которое связывается с CTLA-4 и ингибирует его для лечение пациентов с прогрессирующей меланомой (Hodi *et al.*, 2010, *N Engl J Med* 363:711-23) и

разработку антитела пембролизумаб (ранее ламбролизумаб; USAN Council Statement, 2013), которое специфически связывается с рецептором белка запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и блокируют ингибирующий путь лиганда PD-1/PD-1 (Hamid and Carvajal, *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61 (2013); и McDermott and Atkins, *Cancer Med* 2(5):662-73 (2013)).

[7] Рак молочной железы в настоящее время является наиболее распространенным видом рака среди женщин. Каждый год более чем у 180000 и 1 миллиона женщин в США и во всем мире соответственно диагностируется рак молочной железы. Рак молочной железы является основной причиной смерти женщин в возрасте 50-55 лет и наиболее распространенным непредотвратимым злокачественным новообразованием у женщин в западном полушарии. По оценкам, 2167000 женщин в Соединенных Штатах Америки в настоящее время живут с этим заболеванием (National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results (NCI SEER) program, *Cancer Statistics Review (CSR)*, [www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973](http://www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973) (1998)). На основании показателей заболеваемости раком с 1995 по 1997 годы, в отчете Национального института рака (NCI) оценивается, что у приблизительно 1 из 8 женщин в Соединенных Штатах Америки (примерно 12,8 процента) в течение жизни разовьется рак молочной железы (NCI's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) publication *SEER Cancer Statistic's Review 1973-1997*). Рак молочной железы является второй наиболее распространенной формой рака после рака кожи среди женщин в Соединенных Штатах Америки. По оценкам, ожидается, что в 2001 году в Соединенных Штатах будет диагностировано 250100 новых случаев рака молочной железы. Из них среди женщин ожидается 192200 новых случаев более распространенного (инвазивного) рака молочной железы (повышение на 5% по сравнению с прошлым годом), среди женщин ожидается 46400 новых случаев рака молочной железы на ранней стадии (in situ) (на 9% больше, чем в прошлом году), и ожидается, что приблизительно 1500 новых случаев рака молочной железы будут диагностированы у мужчин (Cancer Facts & FIGS. 2001 American Cancer Society). В 2001 году ожидается 40600 смертей (40300 женщин, 400 мужчин) от рака молочной железы. Рак молочной железы занимает второе место после рака легких среди причин смерти от рака среди женщин. Почти 86% женщин, у которых диагностирован рак молочной железы, вероятно, будут живы через пять лет, хотя 24% из них умрут от рака молочной железы через 10 лет, а почти половина (47%) умрут от рака молочной железы через 20 лет.

[8] Каждая женщина подвержена риску рака молочной железы. Более 70% случаев рака молочной железы возникают у женщин, у которых подлежаще идентификации

факторы риска, кроме возраста, отсутствуют (U.S. General Accounting Office. Breast Cancer, 1971-1991: Prevention, Treatment and Research. GAO/PEMD-92-12; 1991). Только от 5 до 10% случаев рака молочной железы связаны с семейным анамнезом рака молочной железы (Henderson I C, Breast Cancer. In: Murphy G P, Lawrence W L, Lenhard R E (eds). *Clinical Oncology*. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 1995:198-219).

[9] Рак шейки матки представляет собой серьезную медицинскую проблему во всем мире: ежегодно регистрируется более 500000 новых случаев заболевания и 250000 смертей. См. Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В Европейском Союзе ежегодно регистрируется примерно 34000 новых случаев рака шейки матки и 13000 смертей. См. Hillemanns *et al.*, 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506. Основными видами рака шейки матки являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Длительное инфицирование папилломавирусом человека (HPV) типов 16 и 18 вызывает большинство случаев рака шейки матки. Стандартом первой линии терапии рака шейки матки было средство терапии на основе платины совместно со средством терапии на основе таксанов. Бевацизумаб, антитело к VEGF, было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для применения в комбинации с химиотерапией для лечения рака шейки матки, что улучшило общую выживаемость в клинических испытаниях. Терапия первой линии (1L) при распространенном раке шейки матки включает бевацизумаб в комбинации с паклитакселом совместно с платиной (например, цисплатином или карбоплатином) или паклитаксел совместно с топотеканом. Несмотря на частоту объективного ответа (ORR), составляющую 48%, и медиану общей выживаемости (OS), составляющую примерно 18 месяцев, к сожалению, почти у всех пациентов после лечения 1L возникает рецидив. См. Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. В 2018 году пембролизумаб (антитело к белку запрограммированной клеточной смерти 1) получил ускоренное одобрение в США для лечения 2L+ пациентов с положительным по лиганду белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1) (общая положительная оценка  $\geq 1\%$ ) рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (r/mCC). В этих условиях частота объективного ответа (ORR) пембролизумаба составляла 14%, тогда как 42% пациентов ранее получали лечение бевацизумабом. См. Corp. MSD. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 06/2018. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели гистологические результаты, соответствующие плоскоклеточному паттерну рака (92%) (там же), поэтому мало что известно об эффективности пембролизумаба у пациентов с гистологическими результатами, соответствующими неплюскоклеточному паттерну рака. Большинству пациентов второй линии (и

последующих) с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки не получают благоприятного воздействия от лечения пембролизумабом. Эти данные подчеркивают неотложную потребность в более эффективных видах терапии, которые обеспечивают клинические преимущества для более широкой популяции пациентов с г/мСС, ранее получавших двойную химиотерапию с помощью бевацизумаба или без него и не ограниченных экспрессией биомаркеров. В качестве лечения второй линии (2L) пациентов часто лечат монотерапевтическими средствами, в том числе, без ограничения: пеметрекседом, топотеканом, доцетакселом, наб-паклитакселом, винорелбином и в некоторых случаях бевацизумабом. Метаанализ монотерапевтического лечения демонстрирует умеренную частоту ответа, составляющую только 10,9% (т.е. 60 ответивших на лечение из 552 пациентов), и медиану общей выживаемости (OS), составляющую примерно 7 месяцев. См., например, Burotto *et al.*, 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria *et al.*, 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer*. 19:1632-1637; Coronel *et al.*, 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica *et al.*, 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia *et al.*, 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431; Goncalves *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley *et al.*, 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan *et al.*, 2017, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 29:153-160; Miller *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk *et al.*, 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia *et al.*, 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643; Rose *et al.*, 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin *et al.*, 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder *et al.*, 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; и Torfs *et al.*, 2012, *Eur. J. Cancer*. 48:1332-1340. Пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки стадии IV составляет только 15%, что демонстрирует высокую необходимость улучшенной терапии рака шейки матки.

[10] Таргетная терапия нескольких неповторяющихся молекулярных путей, регулирующих иммунный ответ, может усилить противоопухолевую иммунотерапию. Однако не все комбинации характеризуются приемлемой безопасностью и/или эффективностью. Остается потребность в комбинированных видах терапии с приемлемым профилем безопасности и высокой эффективностью для лечения рака, в частности, для лечения рака молочной железы и рака шейки матки.

[11] Все ссылки, цитируемые в данном документе, в том числе патентные заявки, патентные публикации и научная литература, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме, как если бы каждая отдельная ссылка была конкретно и отдельно указана для включения посредством ссылки.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

[12] В данном документе предусмотрены способы лечения рака у субъекта, включающие введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat, и при этом антитело к TF 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: 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

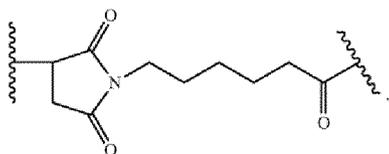
(iii) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,7 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,8 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,0 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,1 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,2 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,3 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,3 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления

конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,4 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,4 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,5 мг/кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели. В

соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак представляет собой рак молочной железы. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъект не получал предшествующую системную терапию рака шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой аденокарциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. В соответствии с

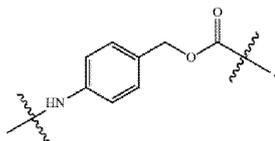
некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент 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. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометиладельфалином E. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:

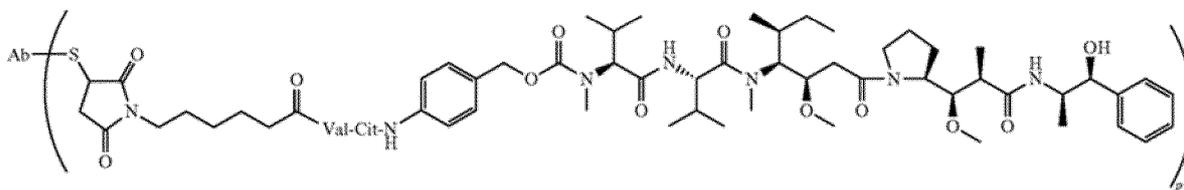


b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8,  $S$  представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF, а  $Ab$  обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной

последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 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. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% раковых клеток от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере

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 от субъекта экспрессируют PD-L1. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с показателем доли опухоли (TPS), составляющим  $\geq 1\%$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта характеризуется высокой экспрессией PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ). В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 1\%$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 10\%$ . В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 1%, по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 3%, по меньшей мере приблизительно 4%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 6%, по меньшей мере приблизительно 7%, по меньшей мере приблизительно 8%, по меньшей мере приблизительно 9%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70% или по меньшей мере приблизительно 80% Т-клеток от субъекта

экспрессируют PD-1. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе 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%. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми из любых

вариантами осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъектом является человек. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антители-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антители-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе антители к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антители к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

**[13]** Также в данном документе предусмотрены наборы, содержащие:

(a) дозу в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антители связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, при этом антители 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 200 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к TF 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: 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT; и

(c) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе доза пембролизумаба составляет 200 мг. В соответствии с некоторыми из любых вариантов осуществления в данном документе доза пембролизумаба составляет 400 мг. В

соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

### **Краткое описание чертежей**

[14] **На Фиг. 1** представлено изображение вестерн-блоттинга, на котором изображено фосфорилирование IRE1 и JNK в клеточных лизатах клеток HeLa, обработанных MMAE (правая дорожка), по сравнению с клетками HeLa, не обработанными MMAE (левая дорожка). Обработка MMAE приводила к фосфорилированию как IRE1, так и JNK. pIRE1 означает фосфорилированный белок IRE1; IRE1 обозначает общий белок IRE1; и pJNK означает фосфорилированный белок JNK.

[15] **На Фиг. 2А и 2В** представлены иммунофлуоресцентные изображения клеток HeLa, обработанных 100 нМ MMAE и визуализированных в указанные временные точки в присутствии MMAE. **А)** На верхней панели показано окрашивание ER красителем, связывающим ER, ER-ID Green, а **В)** на нижней панели показан меченый RFP тубулин, экспрессируемый клетками.

[16] **На Фиг. 3А и 3В** представлена серия графиков, на которых изображены **А)** секреция АТФ и **В)** секреция HMGB1 из клеток HeLa, обработанных 100 нМ MMAE, по сравнению с клетками HeLa, не обработанными MMAE. Измерения обработанных клеток HeLa показаны в виде кратности изменения сигнала, образуемого необработанными клетками HeLa. \*\*  $p < 0,01$  и \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .

[17] **На Фиг. 4А и 4В** представлена серия графиков, на которых изображена противоопухолевая активность комбинации тизотумаба ведотина и пембролизумаба в модели ксенотрансплантата MDA-MB-231 у гуманизированных мышей. **А)** Средний размер опухоли в модели ксенотрансплантата MDA-MB-231 у мышей NSG после обработки контролем IgG1 (незакрашенный кружок), контролем IgG1-MMAE (незакрашенный ромб), пембролизумабом (закрашенный кружок), тизотумаба ведотином в концентрации 0,5 мг/кг (наполовину закрашенный треугольник) или 1 мг/кг (наполовину закрашенный квадрат), или тизотумаба ведотином в концентрации 0,5 мг/кг (закрашенный треугольник) или 1 мг/кг (закрашенный квадрат) в комбинации с пембролизумабом. Перевернутый незакрашенный треугольник указывает день введения дозы пембролизумаба. Перевернутый наполовину закрашенный треугольник указывает день введения контроля IgG1, контроля IgG1-MMAE или дозы тизотумаба ведотина. Опухолевую нагрузку оценивали с помощью измерений штангенциркулем. Планки погрешностей указывают на стандартную ошибку среднего. **В)** Опухолевая нагрузка у

отдельных мышей в различных группах обработки в день 35. Каждая точка представляет одну мышь. Ab к PD-1 указывает на пембролизумаб.

**[18]** На Фиг. 5А-5С представлена серия графиков, на которых изображено, что конъюгат антитела тизотумаба ведотин-лекарственное средство и лекарственное средство, не содержащее MMAE, приводили к устойчивой **А)** секреции АТФ и **С)** высвобождению HMGB1. Активность была специфической в отношении таргетного средства (тизотумаба ведотина) и свободного лекарственного средства (MMAE). ADC нецелевого изотипа (IgG1-MMAE) не приводила к секреции **А)** АТФ или **С)** HMGB1. **В)** Тизотумаба ведотин был активным в отношении множества положительных в отношении клеточного фактора клеточных линий.

**[19]** На Фиг. 6 представлены изображения вестерн-блоттинга, демонстрирующие обработку клеток HPAFII (карцинома поджелудочной железы) или MDA-MB-231 (карцинома молочной железы) в течение 16 часов с применением ADC на основе тизотумаба ведотина или полезных нагрузок MMAE, которые запускают множественные пути стресса ER, в том числе фосфорилирование IRE и его нижестоящей мишени JNK, а также расщепление ATF4. Обработки нецелевым ADC на основе H00-MMAE (IgG1 MMAE) не вызывало активации этих путей стресса ER.

**[20]** На Фиг. 7А и 7В представлена серия графиков, на которых клетки MDA-MB-231, положительные в отношении тканевого фактора, уничтоженные различными средствами, скармливали мононуклеарным клеткам периферической крови человека (PBMC) и иммунную активацию оценивали с помощью повышенной экспрессии маркеров активации на врожденных CD14+ моноцитах/макрофагах, а также индукции хемокинов и продуцированию цитокинов. Обработка ADC на основе тизотумаба ведотина или лекарственным средством, не содержащим MMAE, вызывало виды активации моноцитов/макрофагов, которые наблюдали с помощью **А)** экспрессии CD86 посредством проточной цитометрии и **В)** индуцированного высвобождения врожденных хемокинов, в том числе MIP1 $\beta$ , по сравнению с нецелевым ADC на основе IgG1-MMAE или нацеливающимся антителом (тизотумабом) в отдельности.

**[21]** На Фиг. 8А-8С представлена серия графиков, на которых клетки MDA-MB-231, положительные в отношении тканевого фактора, уничтоженные различными средствами, скармливали меченым CFSE мононуклеарным клеткам периферической крови человека (PBMC) в присутствии или в отсутствие антитела, нацеливающегося на PD1, пембролизумаба, в течение 48 часов, и активация Т-клеток, оцениваемая с помощью **А)** снижения флуоресценции CFSE, указывающей на пролиферацию Т-клеток, и **В)** и **С)** продуцирования цитокинов. Обработка тизотумаба ведотином или лекарственным

средством, не содержащим ММАЕ, стимулировало пролиферацию Т-клеток, которая усиливалась при обработке пембролизумабом в дозе 2 мг/мл. Продуцирование **В**) IL12p70 и **С**) также повышалось после воздействия тизотумаба ведотина и уничтоженных ММАЕ клеток, а продуцирование цитокинов повышалось при одновременной обработке пембролизумабом.

## **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

### **I. Определения**

[22] Для более легкого понимания настоящего раскрытия вначале приводятся определения определенных терминов. При использовании в настоящей заявке, если в данном документе явно не предусмотрено иное, каждый из следующих терминов будет иметь значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены во всей заявке.

[23] Термин «и/или» при использовании в данном документе предусматривает конкретное раскрытие каждого из двух определенных свойств или компонентов с другим или без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А и/или В» в данном документе, предполагает включение в себя «А и В»; «А или В»; «А» (в отдельности); и «В» (в отдельности). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый во фразе, такой как «А, В и/или С» предполагает охват 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 (в отдельности); В (в отдельности) и С (в отдельности).

[24] Следует понимать, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, предусматривают «содержащие» аспекты и варианты осуществления, «состоящие из» и «состоящие по сути из» них.

[25] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же самое значение, которое обычно понимает специалист в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, 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 специалисту в данной области техники общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

[26] Единицы, префиксы и символы обозначены в принятой форме метрической системы единиц измерений (СИ). Числовые диапазоны включает в себя числа, определяющие диапазон. Заголовки, представленные в данном документе, не

ограничивают различные аспекты настоящего раскрытия, которые могут присутствовать посредством ссылки на описание в целом. Соответственно выражения, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание в полном объеме.

**[27]** Термины «тканевой фактор», «TF», «CD142», «антиген тканевого фактора», «антиген TF» и «антиген CD142» используются в данном документе взаимозаменяемо и, если не указано иное, предусматривают любые варианты, изоформы и видовые гомологи тканевого фактора человека, которые естественным образом экспрессируются клетками или экспрессируются клетками, трансфицированными геном тканевого фактора. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тканевой фактор содержит аминокислотную последовательность, указанную в Genbank под номером доступа в NP\_001984.

**[28]** Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных гликопротеинов, состоящих из двух пар полипептидных цепей, одной пары легких (L) низкомолекулярных цепей и одной пары тяжелых (H) цепей, все четыре соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов является хорошо изученной. См., например, *Fundamental Immunology Ch. 7* (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989)). Вкратце, каждая тяжелая цепь обычно состоит из варибельной области тяжелой цепи (обозначаемой в данном документе в виде  $V_H$  или  $VH$ ) и константной области тяжелой цепи ( $C_H$  или  $CH$ ). Константная область тяжелой цепи обычно состоит из трех доменов:  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  и  $C_{H3}$ . Тяжелые цепи обычно связаны между собой дисульфидными связями в так называемой «шарнирной области». Каждая легкая цепь обычно состоит из варибельной области легкой цепи (сокращенно обозначаемой в данном документе в виде  $V_L$  или  $VL$ ) и константной области легкой цепи ( $C_L$  или  $CL$ ). Константная область легкой цепи обычно состоит из одного домена,  $C_L$ .  $CL$  может принадлежать к изотипу  $\kappa$  (каппа) или  $\lambda$  (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» используются в данном документе взаимозаменяемо. Если не указано иное, нумерация аминокислотных остатков в константной области соответствует индексу ЕС, как описано в *Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)*. Иммуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, в том числе без ограничения IgA, секреторных IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают в себя без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. Термин «изотоп» относится к классу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи.

**[29]** Термин «вариабельная область» или «вариабельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, который участвует в связывании антитела с антигеном. Вариабельные 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 по последовательности и/или форме структурно определенных петель), также обозначаемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными, обозначаемыми каркасными областями (FR). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные «гипервариабельным областям» или «HVR», известны из уровня техники и относятся к несмежным последовательностям аминокислот в вариабельных областях антител, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. Как правило, имеется три CDR в каждой вариабельной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой вариабельной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). «Каркасные области» и «FR», как известно из уровня техники, относятся к отличным от CDR частям вариабельных областей тяжелой и легкой цепей. Как правило, имеется 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 каждом  $V_H$  и  $V_L$  три CDR и четыре FR обычно располагаются от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

**[30]** Термин «антитело» (Ab) в контексте настоящего изобретения относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, которое характеризуется способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с периодом полужизни, составляющим значительные периоды времени, такие как по меньшей мере приблизительно 30 мин., по меньшей мере приблизительно 45 мин., 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 больше, приблизительно 48 часов или больше, приблизительно три, четыре, пять, шесть, семь или больше дней и т.д. или любой другой соответствующий функционально определенный период (такой как время, достаточное для индукции, стимуляции, усиления и/или модулирования физиологического ответа, ассоциированного со связыванием антитела с антигеном, и/или время, достаточное для

того, чтобы антитело начало проявлять эффекторную активность). 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 различными клетками иммунной системы (такими как эффекторными клетками) 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.

**[31]** Термин «моноклональное антитело», используемый в данном документе, относится к препарату молекул антител, которые рекомбинантно продуцируются с одной первичной аминокислотной последовательностью. Композиция моноклонального антитела демонстрирует одну специфичность связывания и аффинность в отношении определенного эпитопа. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, проявляющим одну специфичность связывания, которые содержат вариабельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие моноклональные антитела могут быть получены с помощью гибридомы, которая содержит В-клетку, полученную из трансгенного или трансхромосомного отличного от человека животного, такого как трансгенная мышь, характеризующегося геномом, содержащим трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитые с иммортализованной клеткой.

**[32]** Термин «выделенное антитело» относится к антителу, которое по сути не содержит других антител, характеризующихся другой антигенной специфичностью (например, выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, по сути не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от TF). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может характеризоваться перекрестной реактивностью по отношению к другим антигенам, таким как молекулы TF других видов. Более того, выделенное антитело может по сути не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. В соответствии с одним вариантом осуществления выделенное антитело включает конъюгат антитела, присоединенный к другому средству (например, низкомолекулярному лекарственному средству). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления выделенное антитело к TF включает конъюгат антитела к TF с низкомолекулярным лекарственным средством (например, MMAE или MMAF).

**[33]** Термин «человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, содержащему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, то константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по настоящему раскрытию могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*). Однако термин «человеческое антитело», используемый в данном документе, не включает в себя антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, привиты на человеческие каркасные последовательности. Термины «человеческие» антитела и «полностью человеческие» антитела используются синонимично.

**[34]** Термин «гуманизированное антитело», используемый в данном документе, относится к генетически сконструированному отличному от человеческого антителу, которое содержит константные домены человеческого антитела и отличные от человеческих переменные домены, модифицированные таким образом, чтобы обеспечивать высокий уровень гомологии последовательностей по отношению к человеческим переменным доменам. Этого можно достичь путем привития шести отличных от человеческих определяющих комплементарность областей (CDR) антител, которые вместе образуют сайт связывания антигена, на гомологичную человеческую акцепторную каркасную область (FR) (см. WO 92/22653 и EP0629240). Для того, чтобы полностью восстановить аффинность связывания и специфичность исходного антитела, может потребоваться замена остатков каркаса исходного антитела (т.е. отличного от человеческого антитела) человеческими каркасными областями (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может способствовать идентификации аминокислотных остатков в каркасных областях, которые являются важными для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать отличные от человеческих последовательности CDR, главным образом человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или несколько обратных мутаций аминокислот в отличную от человеческой аминокислотную последовательность, и полностью человеческие константные области. Необязательно для получения гуманизированного антитела с предпочтительными характеристиками, такими как аффинность и биохимические свойства, могут быть применены дополнительные

аминокислотные модификации, которые не обязательно представляют собой обратные мутации.

**[35]** Термин «химерное антитело», используемый в данном документе, относится к антителу, в котором переменная область получена от отличного от человека вида (например, получена от грызунов), а константная область получена от другого вида, такого как человек. Химерные антитела могут быть получены посредством конструирования антител. «Конструирование антител» является общим термином для различных видов модификаций антител, и этот процесс хорошо известен специалистам в данной области техники. В частности, химерное антитело может быть получено с применением стандартных методик ДНК, как описано в Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Таким образом, химерное антитело может представлять собой генетически или ферментативно сконструированное рекомбинантное антитело. Специалисту в данной области техники известно, как получить химерное антитело, и, таким образом, получение химерного антитела по настоящему изобретению можно осуществлять с применением других способов, отличных от описанных в данном документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтического применения разработаны для снижения иммуногенности антител. Обычно они могут содержать отличные от человеческих (например, мышинные) переменные области, которые являются специфичными для антигена, представляющего интерес, и константные домены тяжелой и легкой цепей человеческого 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.

**[36]** Термин «антитело к антигену» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, антитело к TF представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF. В другом примере антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое связывается с антигеном PD-1.

**[37]** «Антигенсвязывающий участок» или антигенсвязывающий фрагмент антитела относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связываемым целым антителом. Примеры фрагментов антител (например, антигенсвязывающего фрагмента) включают без ограничения Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папаином приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, обозначаемых «Fab»-

фрагментами, каждый из которых содержит один антигенсвязывающий сайт, и остаточный «Fc»-фрагмент, название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином приводит к образованию фрагмента F(ab')<sub>2</sub>, который содержит два антигенкомбинирующих сайта и все еще способен сшивать антиген. сайта связывания антигена и все еще способен сшивать антиген.

**[38]** «Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к последовательности референтного полипептида определяется в виде процента аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в последовательности референтного полипептида, после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области техники, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине последовательностей, подлежащих сравнению. Например, % идентичности последовательности определенной аминокислотной последовательности А по отношению к определенной аминокислотной последовательности В, с ней или против нее (которую можно в качестве альтернативы перефразировать в виде определенной аминокислотной последовательности А, которая характеризуется определенным % идентичности последовательности по отношению к определенной аминокислотной последовательности В, с ней или против нее, или содержит ее) рассчитывается следующим образом:

$$100 \text{ умножить на дробь } X/Y \quad \text{EQ. 1}$$

где X представляет собой количество аминокислотных остатков, которые считаются идентичными совпадениям последовательностей в этой программе выравнивания А и В, и где Y представляет собой общее количество аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности последовательности А по отношению к В не будет равен % идентичности последовательности В к А.

**[39]** Используемые в данном документе термины «связывание», «связывается» или «специфически связывается» в контексте связывания антитела с предварительно

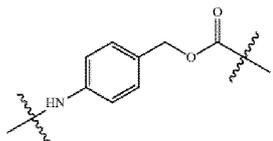
определенным антигеном обычно представляют собой связывание с аффинностью, соответствующей  $K_D$ , составляющей приблизительно  $10^6$  М или меньше, например,  $10^7$  М или меньше, например, приблизительно  $10^8$  М или меньше, например, приблизительно  $10^9$  М или меньше, приблизительно  $10^{10}$  М или меньше, или приблизительно  $10^{11}$  М или даже меньше, при определении, например, с применением технологии биослойной интерферометрии (BLI) в 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, при которой  $K_D$  связывания ниже, зависит от  $K_D$  антитела, поэтому, когда  $K_D$  антитела очень низкая, тогда величина, при которой  $K_D$  связывания по отношению к антигену ниже, чем  $K_D$  связывания по отношению к неспецифическому антигену может составлять по меньшей мере в 10000 раз больше (т.е. антитело является высокоспецифичным).

[40] Термин « $K_D$ » (М), используемый в данном документе, относится к константе равновесия диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Аффинность, используемая в данном документе, и  $K_D$  обратно пропорциональны, т.е. более высокая аффинность предназначена для обозначения более низкой  $K_D$ , а более низкая аффинность предназначена для обозначения более высокой  $K_D$ .

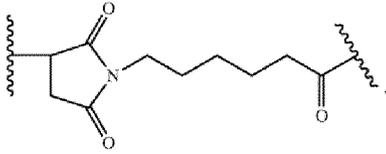
[41] Термин «ADC» относится к конъюгату антитело-лекарственное средство, который в контексте настоящего изобретения относится к антителу к ТГ, содержащему CDR тизотумаба, которое связано с монометилауристатином Е (ММАЕ), как описано в настоящей заявке.

[42] Аббревиатуры «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[43] Аббревиатура «РАВ» относится к саморазрушающемуся спейсеру:



[44] Аббревиатура «МС» относится к удлинителю малеимидокапроилу:



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

[46] «Белок запрограммированной клеточной смерти 1» (PD-1) относится к иммуноингибирующему рецептору, принадлежащему к семейству CD28. PD-1 экспрессируется преимущественно на ранее активированных Т-клетках *in vivo* и связывается с двумя лигандами, PD-L1 и PD-L2. Термин «PD-1», используемый в данном документе, включает PD-1 человека (hPD-1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-1, а также аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hPD-1 содержит аминокислотную последовательность, обнаруженную под номером доступа в GenBank U64863.

[47] «Лиганд белка запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1)» представляет собой один из двух лигандов гликопротеинов клеточной поверхности к PD-1 (другой представляет собой PD-L2), которые приводят к снижению Т-клеточной активации и секреции цитокинов при связывании с PD-1. Термин «PD-L1», используемый в данном документе, включает PD-L1 человека (hPD-L1), варианты, изоформы и видовые гомологи hPD-L1, а также аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с hPD-L1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления hPD-L1 содержит аминокислотную последовательность, встречающуюся под номером доступа в GenBank Q9NZQ7.

[48] «Комбинированная положительная оценка» или «CPS» представляет собой соотношение числа положительных в отношении PD-L1 опухолевых клеток и положительных в отношении PD-L1 мононуклеарных воспалительных клеток (МИС) в опухолевых гнездах и прилегающей поддерживающей строме (числитель) по сравнению с общим количеством опухолевых клеток (знаменатель, т.е. количеством положительных в отношении PD-L1 и отрицательных в отношении PD-L1 опухолевых клеток).

[49] «Показатель доли опухоли» или «TPS» представляет собой процент жизнеспособных опухолевых клеток, демонстрирующих частичное или полное окрашивание мембраны PD-L1 в иммуногистохимическом анализе при любой интенсивности.

[50] Термин «рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Термин

«рак» или «раковая ткань» может включать в себя опухоль. Нерегулируемое клеточное деление и рост приводят к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части организма через лимфатическую систему или кровоток. Можно утверждать, что после метастазирования дистальные опухоли «происходят из» предметастанной опухоли. Например, «опухоль, происходящая из» рака шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазированного рака шейки матки.

**[51]** Термин «лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или способу, осуществляемым в отношении субъекта, или введения ему активного средства с целью обращения, облегчения, нормализации, ингибирования, замедления или предупреждения начала, прогрессирования, развития тяжести или повторного развития симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание представляет собой рак.

**[52]** Термин «субъект» включает любого человека или отличного от человека животного. Термин «отличное от человека животное» включает без ограничения позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъектом является человек. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в данном документе взаимозаменяемо.

**[53]** «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при использовании в отдельности или в комбинации с другим терапевтическим средством, приводит к защите субъекта от начала заболевания или способствует регрессии заболевания, подтверждаемой уменьшением тяжести симптомов заболевания, повышением частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждением ухудшения или нарушения вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания может быть оценена с помощью ряда способов, известных практикующему врачу, например, у людей-субъектов во время клинических исследований, в системах животных моделей, предсказывающих эффективность у людей, или в результате определения активности средства в анализах *in vitro*.

**[54]** В качестве примера для лечения опухолей терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли на по

меньшей мере приблизительно 10%, на по меньшей мере приблизительно 20%, на по меньшей мере приблизительно 30%, на по меньшей мере приблизительно 40%, на по меньшей мере приблизительно 50%, на по меньшей мере приблизительно 60%, на по меньшей мере приблизительно 70%, на по меньшей мере приблизительно 80%, на по меньшей мере приблизительно 90%, на по меньшей мере приблизительно 95%, на по меньшей мере приблизительно 96%, на по меньшей мере приблизительно 97%, на по меньшей мере приблизительно 98% или на по меньшей мере приблизительно 99% у субъекта (субъектов), получавшего (получавших) лечение (например, у одного или нескольких субъектов, получавших лечение) по сравнению с субъектом (субъектами), не получавшим (не получавшими) лечение (например, одним или несколькими субъектами, не получавшими лечение). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтически эффективное количество противоракового средства ингибирует рост клеток или рост опухоли на 100% у субъекта (субъектов), получавшего (получавших) лечение (например, у одного или нескольких субъектов, получавших лечение), по сравнению с субъектом (субъектами), не получавшим (не получавшими) лечение (например, одним или несколькими субъектами, не получавшими лечение).

**[55]** В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего раскрытия регрессия опухоли может наблюдаться и продолжаться в течение периода, составляющего по меньшей мере приблизительно 20 дней, по меньшей мере приблизительно 30 дней, по меньшей мере приблизительно 40 дней, по меньшей мере приблизительно 50 дней или по меньшей мере приблизительно 60 дней. Несмотря на эти окончательные измерения терапевтической эффективности, оценка иммунотерапевтических лекарственных средств должна также учитывать «паттерны иммунного ответа».

**[56]** Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба) включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту с риском развития рака (например, субъекту, имеющему предраковое состояние) или страдающему рецидивом рака, ингибирует развитие или повторное развитие рака. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилактически эффективное количество полностью предупреждает развитие или повторное развитие рака. «Ингибирование» развития или повторного развития рака означает либо снижение вероятности развития или повторного развития рака, либо полное предупреждение развития или повторного развития рака.

**[57]** Используемый в данном документе термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (например, конъюгата антитела к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба), которая ниже, чем обычная или типичная доза терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (например, рака).

**[58]** «Иммунный паттерн» относится к клиническому ответу, часто наблюдаемому у пациентов с раком, получавших лечение иммунотерапевтическими средствами, которые оказывают противоопухолевое действие, индуцируя специфические в отношении рака иммунные ответы или модифицируя нативные иммунные процессы. Этот паттерн ответа характеризуется благоприятным терапевтическим эффектом, который следует за начальным повышением опухолевой нагрузки или появлением новых поражений, которые при оценке традиционных химиотерапевтических средств классифицируются как прогрессирование заболевания и являются синонимом неэффективности лекарственного средства. Соответственно, надлежащая оценка иммунотерапевтических средств может потребовать долгосрочного мониторинга эффектов этих средств в отношении целевого заболевания.

**[59]** Например, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака вплоть до полного устранения рака. 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, уменьшению тяжести по меньшей мере одного заболевания. симптома, повышение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предупреждение ухудшения или инвалидности в связи с заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения предусматривают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства способствовать регрессии рака у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на клеточном, органном и/или организменном уровне (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения лекарственного средства.

**[60]** Термин «устойчивый ответ» относится к устойчивому эффекту снижения роста опухоли после прекращения лечения. Например, размер опухоли может оставаться таким

же или меньшим по сравнению с размером в начале фазы введения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления устойчивый ответ характеризуется продолжительностью, по меньшей мере такой же, как продолжительность лечения, или по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза дольше, чем продолжительность лечения.

**[61]** Используемый в данном документе термин «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех целевых поражений; «частичный ответ» или «PR» относится к уменьшению на по меньшей мере 30% суммы наибольших диаметров (SLD) целевых поражений, принимая в качестве референтного значения исходную SLD; и «стабильное заболевание» или «SD» не относится ни к достаточному уменьшению целевых поражений, чтобы квалифицировать их как PR, ни к достаточному их увеличению, чтобы квалифицировать их как PD, принимая в качестве референтного значения наименьшую SLD с момента начала лечения.

**[62]** Используемый в данном документе термин «выживаемость без прогрессирования заболевания» или «PFS» относится к продолжительности времени во время и после лечения, в течение которого состояние заболевания, подлежащего лечению (например, рака), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования заболевания может включать количество времени, в течение которого пациенты испытывали полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого пациенты испытывали стабилизацию заболевания.

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

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

**[65]** Термин «доза, основанная на весе», как обозначается в данном документе, означает, что доза, вводимая субъекту, рассчитывается на основе веса субъекта. Например, когда субъекту с весом тела 60 кг требуется 2,0 мг/кг антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, или конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба, можно рассчитать и использовать соответствующее количество антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, или конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба (т.е. 120 мг), для введения указанному субъекту.

**[66]** Использование термина «фиксированная доза» применительно к способам и дозировкам по настоящему раскрытию означает дозу, которую вводят субъекту без учета веса или площади поверхности тела (BSA) субъекта. Таким образом, фиксированная доза

указана не в виде дозы в мг/кг, а скорее в виде абсолютного количества средства (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба и/или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба). Например, субъект с весом тела 60 кг и субъект с весом тела 100 кг будут получать одинаковую дозу антитела или конъюгата антитело-лекарственное средство (например, 240 мг конъюгата антитело-лекарственное средство к TF, содержащего MMAE и CDR тизотумаба или, например, 200 мг антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба).

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

**[68]** Фраза «фармацевтически приемлемая соль», используемая в данном документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения по настоящему изобретению. Иллюстративные соли включают без ограничения соли в виде сульфата, цитрата, ацетата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, лактата, салицилата, кислого цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, fumarата, глюконата, глюкуроната, сахара, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната «мезилата», этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната, памоата (т.е. 4,4'-метилена-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)), солей щелочных металлов (например, натрия и калия), солей щелочноземельных металлов (например, магния) и солей аммония. Фармацевтически приемлемая соль может включать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может представлять собой любой органический или неорганический фрагмент, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, она может содержать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может содержать один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

**[69]** «Осуществление введения» или «введение» относится к физическому введению терапевтического средства субъекту с применением любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Иллюстративные пути введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, содержащего MMAE и CDR тизотумаба и/или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или

другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (например, внутривенной инфузии). Фраза «парентеральное введение», используемая в данном документе, означает пути введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает в себя без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутрелимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию или инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути включают в себя местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение может также осуществляться, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов времени.

**[70]** Термины «исходный уровень» или «исходное значение», используемые в данном документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома перед введением средства терапии (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитела к PD-1, как описано в данном документе), или в начале введения средства терапии. Исходное значение можно сравнивать с референтным значением для определения уменьшения или улучшения состояния симптома заболевания, ассоциированного с TF, и/или заболевания, ассоциированного с PD-1, рассматриваемого в данном документе (например, рака молочной железы или рака шейки матки). Термины «референтный уровень» или «референтное значение», используемые в данном документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или характеристике симптома после введения средства терапии (например, конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитела к PD-1, как описано в данном документе). Референтное значение может быть измерено один или несколько раз в течение схемы введения дозы или цикла лечения или по завершении схемы введения дозы или цикла лечения. «Референтное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, которое характеризуется верхним и/или нижним пределом; диапазоном значений; усредненным значением; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению с исходным значением.

**[71]** Аналогично, «исходное значение» может представлять собой абсолютное значение; относительное значение; значение, которое характеризуется верхним и/или

нижним пределом; диапазоном значений; усредненным значением; медианным значением; средним значением; или значением по сравнению с референтным значением. Референтное значение и/или исходное значение можно получить от одного индивидуума, от двух разных индивидуумов или от группы индивидуумов (например, группы из двух, трех, четырех, пяти или более индивидуумов).

[72] Термин «монотерапия», используемый в данном документе, означает, что конъюгат антитела к ТF-лекарственное средство, содержащий MMAE и CDR тизотумаба, или антитела к PD-1, содержащего CDR пембролизумаба, 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, больному раком, для лечения симптомов, ассоциированных с раком, но не самого лежащего в основе рака, в том числе, например, воспаления, боли, потери веса и общего недомогания, можно вводить во время периода монотерапии.

[73] Термин «нежелательное явление» (AE), как используется в данном документе, представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (в том числе аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, ассоциированные с применением медикаментозного лечения. Медикаментозное лечение может предусматривать одно или несколько ассоциированных AE, и каждое AE может характеризоваться одинаковой или разной степенью тяжести. Ссылка на способы, способные «изменять нежелательные явления», означает схему лечения, которая снижает частоту и/или тяжесть одного или нескольких AE, ассоциированных с применением другой схемы лечения.

[74] Термин «серьезное нежелательное явление» или «SAE», используемый в данном документе, представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

- Является смертельным или опасным для жизни (как используется в определении серьезного нежелательного явления, «опасное для жизни» относится к явлению, при котором пациент имел риск смерти во время явления; это не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более серьезным).
- Приводит к устойчивой или значительной инвалидности/нетрудоспособности.
- Представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект.
- Является значимым с медицинской точки зрения, т.е. определяется как явление, которое подвергает опасности пациента 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», должны применяться медицинские и научные суждения.

- Требуется стационарная госпитализация или продление существующей госпитализации, за исключением следующего: 1) плановое лечение или наблюдение за лежащим в основе заболеванием, не ассоциированные с каким-либо ухудшением состояния; 2) необязательное или предварительное запланированное лечение предварительно существовавшего состояния, которое не связано с исследуемым показанием и не ухудшалось с момента подписания информированного согласия; и 3) социальные причины и временный уход при отсутствии ухудшения общего состояния пациента.

[75] Применение альтернативы (например, «или») необходимо понимать с целью обозначения какой-либо одной, обеих или любой комбинации альтернатив. Используемую в данном документе форму единственного числа необходимо понимать как относящуюся к «одному или нескольким» из любого перечисленного или пронумерованного компонента.

[76] Термины «приблизительно» или «содержащий по сути» относятся к значению или композиции, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибки в случае определенного значения или композиции, определенных специалистом в данной области техники, которые будут зависеть отчасти от того, как значение или композиция измеряются или определяется, т.е. ограничений измерительной системы. Например, термины «приблизительно» или «содержащий по сути» могут означать в пределах 1 или более 1 чем стандартных отклонений в случае практического осуществления в данной области техники. В качестве альтернативы термины «приблизительно» или «содержащий по сути» могут означать диапазон до 20%. Помимо этого, особенно в отношении биологических систем или способов, указанные термины могут означать до порядка величины или до 5-кратного значения. В случае, когда определенные значения или композиции предусмотрены в заявке и формуле изобретения, если не указано иное, то значение «приблизительно» или «содержащий по сути» необходимо понимать, как находящиеся в пределах допустимого диапазона ошибки в случае указанной конкретной величины или композиции.

[77] Термины «один раз в приблизительно неделю», «один раз в приблизительно две недели» или любые другие аналогичные термины интервала введения дозы, используемые в данном документе, означают примерные числа. Термин «один раз в приблизительно неделю» может предусматривать один раз в семь дней  $\pm$  один день, т.е. от одного раза в шесть дней до одного раза в восемь дней. Термин «один раз в приблизительно две недели»

может предусматривать один раз в четырнадцать дней  $\pm$  два дня, т.е. от одного раза в двенадцать дней до одного раза в шестнадцать дней. Термин «один раз в приблизительно три недели» может предусматривать один раз в двадцать один день  $\pm$  три дня, т.е. от одного раза в восемнадцать дней до одного раза в двадцать четыре дня. Аналогичные приближения применимы, например, к одному разу в приблизительно четыре недели, одному разу в приблизительно пять недель, одному разу в приблизительно шесть недель и одному разу в приблизительно двенадцать недель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления интервал введения дозы один раз в приблизительно шесть недель или один раз в приблизительно двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день на первой неделе, а затем следующую дозу можно вводить в любой день на шестой или двенадцатой неделе соответственно. В соответствии с другими вариантами осуществления интервал введения дозы один раз в приблизительно шесть недель или один раз в приблизительно двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (например, в понедельник), а затем следующую дозу вводят в тот же день шестой или двенадцатой недели (т.е. понедельник) соответственно.

**[78]** Как описано в данном документе, любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон соотношений или диапазон целых чисел необходимо понимать как включение любого целого числа в пределах упоминаемого диапазона и при необходимости их долей (таких как одна десятая и одна сотая целого числа), если не указано иное.

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

## **II. Комбинированная терапия**

**[80]** В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении предусмотрен конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, который связывается с TF, для применения в лечении рака, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или должен вводиться в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, и при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 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, при этом CDR антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat, и при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент содержит 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: 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 варибельная 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT. В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрено антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента, для применения в лечении рака, при этом антитело к PD-1 предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR тизотумаба, конъюгированные с монометилауристатином E, и при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы ER+/HER2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии (например, рак шейки матки стадии 3 или рак шейки матки стадии 4 или метастатический рак шейки матки). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления у субъекта имеется рецидивирующий, рекуррентный и/или метастатический рак шейки матки.

*A. Антитело к TF*

**[81]** Как правило, антитела к TF по настоящему раскрытию связывают TF, например, TF человека, и оказывают цитостатические и цитотоксические эффекты на злокачественные клетки, такие как клетки рака молочной железы или клетки рака шейки матки, при этом антитело к TF 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: 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT. Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и 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 TF-связывающими

фрагментами любого из вышеперечисленных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и специфически связывают TF. Молекулы иммуноглобулина по настоящему раскрытию могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

**[82]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия антитела к TF содержат CDR тизотумаба и представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), как описано в данном документе, и включают без ограничения Fab, Fab' и F (ab')<sub>2</sub>, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфид-связанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие домен V<sub>L</sub> или V<sub>H</sub>. Антигенсвязывающие фрагменты, в том числе одноцепочечные антитела, могут содержать переменную (переменные) область (области) отдельно или в комбинации с полностью или частично из следующего: шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Также в настоящее изобретение включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию переменной (переменных) области (областей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к TF или их антигенсвязывающие фрагменты являются человеческими, мышинными (например, мышинными и крысиными), ослиными, овечьими, кроличьими, козьими, морской свинки, верблюжьими, лошадиными или куриными и содержат CDR тизотумаба.

**[83]** Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR тизотумаба и могут быть моноспецифичными, биспецифическими, триспецифичными или характеризоваться более высокой мультиспецифичностью. Мультиспецифические антитела могут быть специфичными в отношении разных эпитопов TF или могут быть специфичными как в отношении TF, так и в отношении гетерологичного белка. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; 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.

**[84]** Антитела к TF по настоящему раскрытию могут быть описаны или указаны с точки зрения конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности определенной CDR или FR могут быть легко определены с использованием любой из ряда хорошо известных схем, в том числе описанных Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации согласно «Kabat»); Al-Lazikani

*et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации согласно «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 согласно «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 согласно «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 согласно «Aho»); и Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (схема нумерации согласно «AbM»). Границы определенной CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «CDR» или «определяющая комплементарность область» или отдельные указанные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) определенного антитела или его области (например, его варибельной области) следует понимать как включающие (или включающие конкретную) CDR, как определено любой из вышеупомянутых схем. Например, если указано, что определенная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в определенной аминокислотной последовательности области V<sub>H</sub> или V<sub>L</sub>, подразумевается, что такая CDR содержит последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в пределах варибельной области, как определено любой из вышеупомянутых схем. Может быть указана схема идентификации определенной CDR или CDR, например, CDR, как определено с помощью способа Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

**[85]** Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR антител к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, представленная в данном документе, соответствует схеме нумерации IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77. Последовательности CDR, предусмотренные в данном документе для антител к TF в составе конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, соответствуют способу IMGT, как описано в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

**[86]** Антитела к TF по настоящему раскрытию содержат CDR антитела 011. См. WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Настоящее раскрытие охватывает антитело или его производное, содержащее варибельный домен тяжелой или легкой цепи, при этом указанный варибельный домен содержит (а) совокупность из трех CDR, в которой указанная совокупность CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (б) совокупность из четырех каркасных областей, в которой указанная совокупность

каркасных областей отличается от совокупности каркасных областей в моноклональном антителе 011, и в которой указанное антитело или его производное связывается с TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления указанное антитело или его производное специфически связывается с TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

**[87]** В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее 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 к TF определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT.

**[88]** Антитело к TF, описанное в данном документе, может содержать любую подходящую каркасную последовательность переменного домена при условии, что антитело сохраняет способность связывать TF (например, TF человека). Используемые в данном документе каркасные области тяжелой цепи обозначены как «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к 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). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к 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).

**[89]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYT  
YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQGLVT  
VSS (SEQ ID NO: 7) а переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSR  
FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 8).

**[90]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

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

**[91]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

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

**[92]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

- a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO: 4));
- b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO: 5)); и
- c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO: 6)).

**[93]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к TF, описанных в данном документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

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

**[94]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, которое связывается с TF (например, TF человека), при этом указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит:

- (a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

(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) вариабельный домен легкой цепи, содержащий:

(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.

**[95]** В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, или содержащий вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF,

содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и содержащий переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее CDR переменного домена тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и содержащий CDR переменного домена легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

**[96]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 7 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 7, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3.

**[97]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к TF, содержащее переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления переменный домен легкой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (например, TF человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 8 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит последовательность варибельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 8, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления варибельный домен легкой цепи содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6.

**[98]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF содержит варибельный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше, и варибельный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше. В соответствии с одним вариантом осуществления антитело содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и последовательность варибельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 8, в том числе посттрансляционные модификации этих последовательностей.

**[99]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT.

**[100]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство содержит: i) аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности

вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 8.

**[101]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конъюгата антитело к TF-лекарственное средство содержит CDR тизотумаба и представляет собой моноклональное антитело.

**[102]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF в конъюгате антитело к TF-лекарственное средство представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как описано в WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

**[103]** Антитела к TF по настоящему изобретению, содержащие CDR тизотумаба, также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с TF (например, с TF человека). Предпочтительные аффинности связывания включают аффинности с константой диссоциации или  $K_d$ , составляющей менее чем  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,  $5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M или  $10^{-15}$  M.

**[104]** Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, содержащие тяжелые цепи, обозначенные  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$  соответственно. Классы  $\gamma$  и  $\alpha$  дополнительно делятся на подклассы, например, человек экспрессирует следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела на основе IgG1 могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых являются подходящими для применения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе. Обычными аллотипическими вариантами в человеческих популяциях являются те, которые обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. В соответствии с любым из вариантов осуществления в данном документе антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область IgG человека. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления Fc-область IgG человека содержит IgG1 человека.

**[105]** Антитела также включают производные, которые являются модифицированными, т.е. посредством ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не предупреждает связывание антитела с TF или оказание цитостатического или цитотоксического действия на клетки HD. Например, но не в качестве ограничения, производные антител включают антитела,

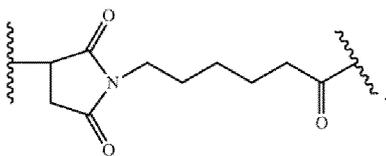
которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена с помощью известных методик, в том числе без ограничения специфического химического расщепления, ацетилирования, формилирования, метаболического синтеза туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неклассических аминокислот.

*В. Структура конъюгата антитело-лекарственное средство*

**[106]** В соответствии с некоторыми аспектами конъюгаты антитело к ТФ-лекарственное средство, описанные в данном документе, содержат линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и монометилауристатином Е (ММАЕ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

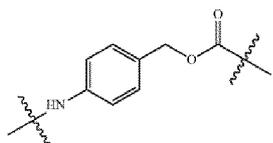
**[107]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидокапроил (МС), дипептид валин-цитруллин (vc) и п-аминобензилкарбамат (РАВ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

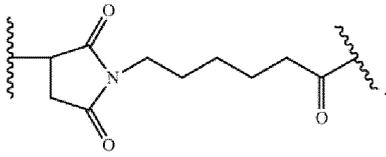
с) РАВ представляет собой:



**[108]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидокапроил (МС). В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: МС-, при этом:

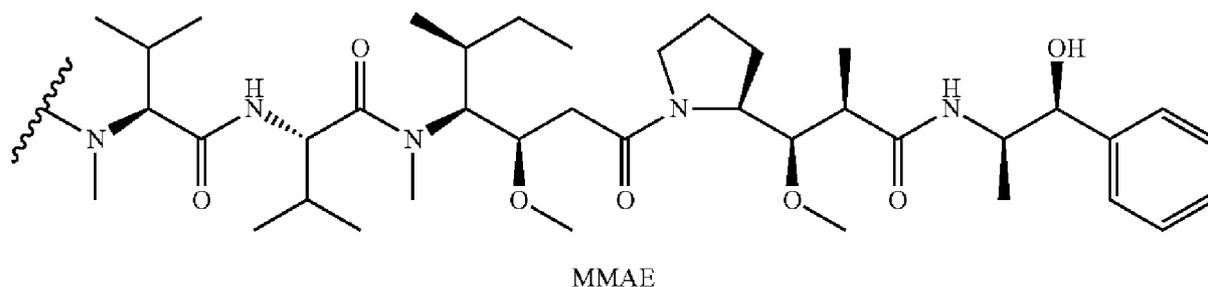
а) МС представляет собой:



**[109]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих CDR тизотумаба, полученных посредством частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих CDR тизотумаба, полученных посредством частичного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, содержащих CDR тизотумаба, полученных посредством полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

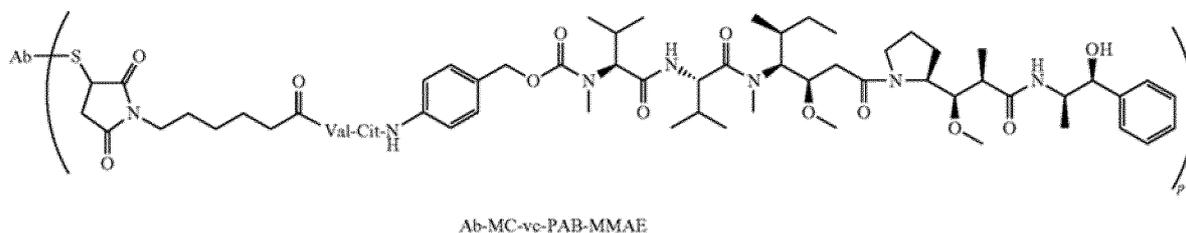
**[110]** В соответствии с некоторыми аспектами конъюгаты антитело к ТФ-лекарственное средство, описанные в данном документе, содержат линкер, как описано в данном документе, между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и монометилауристатином Е (ММАЕ). Было показано, что ауристатины, такие как ММАЕ, оказывают влияние на динамику микротрубочек, гидролиз GTP и деление ядер и клеток (см. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) и характеризуются противораковой (см. патент США № 5663149) и противогрибковой активностью (см. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965. ММАЕ, а также подходящие линкеры для конъюгации ММАЕ к Ab, описаны, например, в патентах США №№ 5635483, 5780588 и 6214345, и в публикациях международных заявок на патент WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. Конъюгаты антитело к ТФ-лекарственное средство, описанные в данном документе, содержат ММАЕ и CDR тизотумаба.

**[111]** Монометилауристин Е (ММАЕ) характеризуется следующей структурой:



при этом волнистая линия указывает сайт присоединения линкера.

**[112]** В соответствии с одним вариантом осуществления расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: MC-vc-PAB- и прикреплен к MMAE. Полученный в результате линкер-ауристин, MC-vc-PAB-MMAE, также обозначается как vcMMAE. Фрагмент линкера лекарственного средства vcMMAE и способы конъюгации раскрыты в WO 2004010957, US 7659241, US 7829531 и US 7851437. Когда vcMMAE присоединяют к антителу к TF или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащему CDR тизотумаба, как описано в данном документе, полученная в результате структура характеризуется видом:



при этом  $r$  означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например,  $r$  может составлять от 3 до 5,  $S$  представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF и  $Ab$  обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления среднее значение  $r$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $r$  измеряют посредством хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, посредством разделения соединений, нагруженных лекарственным средством, на основе возрастающей гидрофобности, при этом наименее гидрофобная неконъюгированная форма элюируется первой, а наиболее гидрофобная форма на основе 8 лекарственных средств элюируется последней, при этом процент площади пика представляет относительное распределение определенных соединений конъюгатов антитело-лекарственное средство, нагруженных лекарственным средством. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in

Molecular Biology (Methods and Protocols). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления р измеряют посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC), например, сначала осуществляя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкие и тяжелые цепи и их соответствующие формы, содержащие лекарственное средство, в колонке RP, при этом процент пика представляет собой объединение пиков легкой цепи и тяжелой цепи в комбинации с назначенной нагрузкой лекарственного средства для каждого пика, и используется для расчета средневзвешенного соотношения лекарственного средства к антителу. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

**[113]** В соответствии с одним вариантом осуществления конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

*С. Антитело к PD-1*

**[114]** Как правило, антитела к PD-1 или их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению связываются с PD-1, например, с PD-1 человека, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat. Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR пембролизумаба и 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 PD-1-связывающими фрагментами любого из вышеперечисленных. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1, описанное в данном документе, содержит CDR пембролизумаба и специфически связывается с PD-1 (например, PD-1 человека). Молекулы иммуноглобулина по настоящему раскрытию могут относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекулы иммуноглобулина.

**[115]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (например, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), как описано в данном документе, и включают без ограничения Fab, Fab' и F (ab')<sub>2</sub>, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфид-связанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие домен V<sub>L</sub> или V<sub>H</sub>. Антигенсвязывающие фрагменты, в том числе одноцепочечные антитела, могут содержать вариабельную (вариабельные) область (области) отдельно или в комбинации с полностью или частично из следующего: шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Также в настоящее изобретение включены антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию вариабельной (вариабельных) области (областей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела к PD-1 или их антигенсвязывающие фрагменты являются человеческими, мышинными (например, мышинными и крысиными), ослиными, овечьими, кроличьими, козьими, морской свинки, верблюжьими, лошадиными или куриными и содержат CDR пембролизумаба.

**[116]** Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR пембролизумаба и могут быть моносpezifичными, бисpezifичными, трисpezifичными или характеризоваться более высокой мультисpezifичностью. Мультисpezifические антитела могут быть специфичными в отношении разных эпитопов PD-1 или могут быть специфичными как в отношении PD-1, так и в отношении гетерологичного белка. См., например, публикации PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; 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.

**[117]** Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию могут быть описаны или указаны с точки зрения конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности определенной CDR или FR могут быть легко определены с использованием любой из ряда хорошо известных схем, в том числе описанных Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации согласно «Kabat»); Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации согласно «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 согласно «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 согласно «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 согласно «Aho»); и Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (схема нумерации согласно «AbM»). Границы определенной CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «CDR» или «определяющая комплементарность область» или отдельные указанные CDR (например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) определенного антитела или его области (например, его варибельной области) следует понимать как включающие (или включающие конкретную) CDR, как определено любой из вышеупомянутых схем. Например, если указано, что определенная CDR (например, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в определенной аминокислотной последовательности области V<sub>H</sub> или V<sub>L</sub>, подразумевается, что такая CDR содержит последовательность соответствующей CDR (например, CDR-H3) в пределах варибельной области, как определено любой из вышеупомянутых схем. Может быть указана схема идентификации определенной CDR или CDR, например, CDR, как определено с помощью способа Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

**[118]** Нумерация аминокислотных остатков в последовательностях CDR антител к PD-1 и антигенсвязывающих фрагментов, предусмотренных в данном документе, как правило, соответствует схеме нумерации согласно Kabat, как описано в Kabat E.A., *et al.*, 1991, Sequences of proteins of Immunological interest, In: *NIH Publication No. 91-3242*, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD.

**[119]** Антитела к PD-1 по настоящему раскрытию содержат CDR антитела пембролизумаб. См. патенты США 8354509 и 8900587. Настоящее раскрытие охватывает антитело к PD-1 или его производное, содержащие варибельный домен тяжелой или легкой цепи, при этом указанный варибельный домен содержит (а) совокупность из трех CDR, в которой указанная совокупность CDR происходит из моноклонального антитела пембролизумаба, и (b) совокупность из четырех каркасных областей, в которой указанная совокупность каркасных областей отличается от совокупности каркасных областей в моноклональном антителе пембролизумаб, и в которой указанное антитело к PD-1 или его производное связывается с PD-1. В соответствии с определенными вариантами

осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Антитело пембролизумаб также известно как KEYTRUDA®. (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA).

**[120]** В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее 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 к PD-1, как правило, определены с помощью схемы нумерации согласно Kabat.

**[121]** В соответствии с одним вариантом осуществления антитело к PD-1 содержит переменный домен легкой цепи, содержащий 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.

**[122]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к PD-1, описанных в данном документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG  
GTNFKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG  
TTVTVSS (SEQ ID NO: 31), а переменный домен легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA  
SYLES GVPARFSGSGSGTDFLTLSISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:  
32).

**[123]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к PD-1, описанных в данном документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующее:

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

**[124]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к PD-1, описанных в данном документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующее:

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

**[125]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к PD-1, описанных в данном документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующее:

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

**[126]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антител к PD-1, описанных в данном документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующее:

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

**[127]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, которое связывается с PD-1 (например, PD-1 человека), при этом указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, при этом антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

(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, содержащий:

(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.

**[128]** В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, или содержащий переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и содержащий переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32. В соответствии с одним аспектом в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее CDR переменного домена тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

под SEQ ID NO: 31, и содержащий CDR варибельного домена легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

**[129]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления варибельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с PD-1 (например, PD-1 человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 31 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит последовательность варибельного домена тяжелой цепи под SEQ ID NO: 31, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления варибельный домен тяжелой цепи содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19.

**[130]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления варибельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с PD-1 (например,

PD-1 человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 32 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит последовательность вариабельного домена легкой цепи под SEQ ID NO: 32, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления вариабельный домен легкой цепи содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22.

**[131]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше, и вариабельный домен легкой цепи, как в любом из вариантов осуществления, предусмотренных выше. В соответствии с одним вариантом осуществления антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи SEQ ID NO: 31 и последовательность вариабельного домена легкой цепи SEQ ID NO: 32, в том числе посттрансляционные модификации этих последовательностей.

**[132]** Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к PD-1 содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19; и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22, при этом CDR антитела к PD-1, как правило, определены с помощью схемы нумерации согласно Kabat.

**[133]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит: i) аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности вариабельной области тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 31, и ii) аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32.

**[134]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG  
 GTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFYWGQG  
 TTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
 PAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE  
 FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR  
 EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
 PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT  
 VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG (SEQ ID NO: 33), и легкую цепь,  
 содержащую аминокислотную последовательность  
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA  
 SYLES GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS  
 VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK  
 DSTYLS STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 34).

**[135]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тяжелая цепь, содержащая аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с PD-1 (например, PD-1 человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 33 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 33, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления тяжелая цепь содержит: (a) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 17, (b) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 18, и (c) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19.

**[136]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предусмотрено антитело к PD-1, содержащее легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления легкая цепь, содержащая аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34, содержит замены (например, консервативные замены), вставки или делеции по отношению к референтной последовательности и сохраняет способность связываться с PD-1 (например, PD-1 человека). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в SEQ ID NO: 34 заменены, вставлены и/или делетированы в общей сложности от 1 до 10 аминокислот. В соответствии с определенными вариантами осуществления замены, вставки или делеции (например, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (т.е. в FR). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 34, в том числе посттрансляционные модификации этой последовательности. В соответствии с определенным вариантом осуществления легкая цепь содержит: (a) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 20, (b) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 21, и (c) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22.

**[137]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 содержит CDR пембролизумаба и представляет собой моноклональное антитело.

**[138]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, который также известен как антитело KEYTRUDA®, как описано в патентах США №№ 8354509 и 8900587.

**[139]** Антитела к PD-1 по настоящему изобретению, содержащие CDR пембролизумаба, также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с PD-1 (например, PD-1 человека). Предпочтительные аффинности связывания включают аффинности с константой диссоциации или  $K_d$ , составляющей менее чем  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,  $5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M или  $10^{-15}$  M.

[140] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, содержащие тяжелые цепи, обозначенные  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  и  $\mu$  соответственно. Классы  $\gamma$  и  $\alpha$  дополнительно делятся на подклассы, например, человек экспрессирует следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела на основе IgG1 могут существовать в нескольких полиморфных вариантах, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любые из которых являются подходящими для применения в соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе. Обычными аллотипическими вариантами в человеческих популяциях являются те, которые обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. В соответствии с любым из вариантов осуществления в данном документе антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область IgG человека. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления Fc-область IgG человека содержит IgG1 человека.

[141] Антитела также включают производные, которые являются модифицированными, т.е. посредством ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не предупреждает связывание антитела с PD-1. Например, но не в качестве ограничения, производные антител включают антитела, которые были модифицированы, например, путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфилирования, амидирования, дериватизации известными защитными/блокирующими группами, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком и т.д. Любая из многочисленных химических модификаций может быть осуществлена с помощью известных методик, в том числе без ограничения специфического химического расщепления, ацетилирования, формилирования, метаболического синтеза туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неклассических аминокислот.

*D. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения*

[142] В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе также предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены клетки-хозяева, экспрессирующие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его

антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Кроме того, в данном документе предусмотрены клетки-хозяева, содержащие векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. Способы получения антитела к TF, линкера и конъюгата антитело к TF-лекарственное средство описаны в патенте США № 9168314.

**[143]** Антитела к TF, описанные в данном документе, или антитела к PD-1, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью хорошо известных рекомбинантных методик с использованием хорошо известных систем векторов экспрессии и клеток-хозяев. В соответствии с одним вариантом осуществления антитела получают в клетке CHO с использованием векторной системы экспрессии GS, как описано в De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, патенте США № 5981216, WO 87/04462, EP323997, патенте США № 5591639, патенте США № 5658759, EP338841, патенте США № 5879936 и патенте США № 5891693.

**[144]** После выделения и очистки антител к TF из клеточной среды с применением хорошо известных из уровня техники методик их конъюгируют с монометилауристатином E посредством линкера, как описано в патенте США № № 9168314.

**[145]** Моноклональные антитела к TF, описанные в данном документе, или антитела к PD-1, описанные в данном документе, могут, например, быть получены с помощью метода гибридомы, впервые описанным Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), или могут быть получены с помощью методов рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с применением методик, описанных, например, в Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991) and Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела могут быть получены из любого подходящего источника. Так, например, моноклональные антитела могут быть получены из гибридом, полученных из мышинных В-клеток селезенки, полученных от мышей, иммунизированных антигеном, представляющим интерес, например, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислоты, кодирующей антиген, представляющий интерес. Моноклональные антитела также могут быть получены из гибридом, полученных из экспрессирующих антитела клеток иммунизированных людей или отличных от человека млекопитающих, таких как крысы, собаки, приматы и т.д.

**[146]** В соответствии с одним вариантом осуществления антитело (например, антитело к TF, содержащее CDR тизотумаба, или антитело к PD-1, содержащее CDR пембролизумаба) по настоящему изобретению представляет собой человеческое антитело. Человеческие моноклональные антитела, направленные против TF или PD-1, могут быть получены с использованием трансгенных или трансхромосомных мышей, несущих части иммунной системы человека, а не мышинной системы. Такие трансгенные и трансхромосомные мыши включают мышей, обозначаемых в данном документе мышами HuMAb и мышами КМ соответственно, и совместно обозначаемых в данном документе «трансгенными мышами».

**[147]** Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует нереаранжированные последовательности тяжелой ( $\mu$  и  $\gamma$ ) и легкой цепи к человека вместе с целевыми мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы  $\mu$  и  $\kappa$  цепи (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, мыши характеризуются сниженной экспрессией IgM или к мыши, и в ответ на иммунизацию введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека подвергаются переключению класса и соматической мутации с образованием высокоаффинных моноклональных антител IgG, к человека (Lonberg, N. *et al.* (1994), выше; описано в Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995), и Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). Подготовка мышей HuMAb подробно описана в Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon at 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 № 5 545 806, патент США № 5 569 825, патент США № 5 625 126, патент США № 5 633 425, патент США № 5 789 650, патент США № 5 877 397, патент США № 5 661 016, патент США № 5 814 318, патент США № 5 874 299, патент США № 5 770 429, патент США № 5545807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

**[148]** У мышей HCo7 имеется 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 WO 01/14424), трансген легкой каппа-цепи человека KCo5 (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)), и трансген тяжелой цепи человека HCo7 (как описано в патенте США № 5770429).

**[149]** У мышей HCo12 имеется 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 WO 01/14424), трансген легкой каппа-цепи человека KCo5 (как описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)), и трансген тяжелой цепи человека HCo12 (как описано в Примере 2 WO 01/14424).

**[150]** Штамм трансгенных мышей HCo17 (см. также US 2010/0077497) был получен путем совместной инъекции 80 т.п.н. вставки pHC2 (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), вставку pVX6 в т.п.н. и фрагмент искусственной хромосомы дрожжей –460 т.п.н. хромосомы yIgH24. Эта линия была обозначена (HCo17) 25950. Затем линию (HCo17) 25950 скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в Примере 1 публикации PCT WO 01109187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека в исходных гомозиготах по нарушению эндогенных локусов мышинной тяжелой и легкой каппа-цепи.

**[151]** Трансгенная линия мыши HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена pHC2 тяжелой цепи минилокуса 30, yIgH10 YAC, содержащего варибельную область зародышевой линии (Vh), и конструкции минилокуса pVx6 (описанной в WO09097006). Затем линию (HCo20) скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (описанную в Примере 1 публикации PCT WO 01/09187), мутацию JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) и трансген (KCo5) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Полученные в результате мыши экспрессируют 10 трансгенов тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека в исходных гомозиготах по нарушению эндогенных локусов мышинной тяжелой и легкой каппа-цепи.

**[152]** Для получения мышей HuMab с благоприятным действием линии Balb/c мышей HuMab скрещивали с мышами KCo05 [MIK] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания линии KCo5 (как описано в Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) с мышами Balb/c дикого типа с получением мышей, как описано в WO 09097006. С помощью этого скрещивания были созданы гибриды Balb/c для линий HCo12, HCo17 и HCo20.

**[153]** В линии мышей KM эндогенный ген легкой каппа-цепи мыши был нарушен в гомозиготном состоянии, 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 WO 01/09187. Эта линия мышей несет трансген легкой каппа-цепи человека, KCo5, как

описано в Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Эта линия мышей также несет трансхромосому человеческой тяжелой цепи, состоящую из фрагмента хромосомы 14 hCF (SC20), как описано в WO 02/43478.

**[154]** Спленциты от этих трансгенных мышей можно использовать для создания гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека, в соответствии с хорошо известными методиками. Моноклональные или поликлональные антитела человека по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению, происходящие от других видов, также могут быть получены трансгенно путем получения другого отличного от человека млекопитающего или растения, которые являются трансгенными в отношении последовательностей тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, представляющих интерес, и получения антитела в извлекаемой из них форме. В связи с трансгенным продуцированием у млекопитающих антитела могут продуцироваться и выделяться из молока коз, коров или других млекопитающих. См., например, патент США № 5 827 690, патент США № 5 756 687, патент США № 5 750 172 и патент США № 5 741 957.

**[155]** Кроме того, человеческие антитела по настоящему изобретению или антитела по настоящему изобретению от других видов могут быть получены с помощью технологий типа дисплея, в том числе без ограничения фагового дисплея, ретровирусного дисплея, рибосомного дисплея и других методик, используя методики, хорошо известные из уровня техники, и полученные в результате молекулы могут быть подвергнуты дополнительному созреванию, такому как созревание аффинности, поскольку такие методики хорошо известны из уровня 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 Pluchthau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla *et al.*, *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel *et al.*, *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom *et al.*, *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992), и патент США № 5 733 743). Если для получения антител, не являющихся человеческими, используются технологии дисплея, такие антитела могут быть гуманизированы.

### **III. Анализы связывания и другие анализы**

**[156]** В соответствии с одним аспектом антитело по настоящему изобретению тестируют в отношении его антигенсвязывающей активности, например, с помощью известных способов, таких как иммуноферментный анализ (ELISA), иммуноблоттинг

(например, вестерн-блоттинг), проточная цитометрия (например, FACS™), иммуногистохимический анализ, иммунофлуоресцентный анализ и др.

**[157]** В соответствии с другим аспектом конкурентные анализы можно использовать для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из антител, описанных в данном документе, за связывание с TF (например, тизотумабом) или PD-1 (например, пембролизумабом). Перекрестно-конкурирующие антитела можно легко идентифицировать на основании их способности к перекрестной конкуренции в стандартных анализах связывания TF или PD-1, таких как анализ Вiasoge, анализы ELISA или проточная цитометрия (см., например, WO 2013/173223). В соответствии с определенными вариантами осуществления такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом (например, линейным или конформационным эпитопом), который связывается с любым из антител, раскрытых в данном документе (например, тизотумабом или пембролизумабом). Подробные иллюстративные способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, предусмотрены в Morris "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996).

**[158]** В иллюстративном конкурентном анализе иммобилизованный PD-1 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с PD-1 (например, пембролизумаб), и второе немеченое антитело, которое тестируется в отношении его способности конкурировать с первым антителом за связывание с PD-1. Второе антитело может присутствовать в супернатанте гибридомы. В качестве контроля иммобилизованный PD-1 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не второе немеченое антитело. После инкубации в условиях, разрешающих связывание первого антитела с PD-1, избыток несвязанного антитела удаляют и измеряют количество метки, ассоциированной с иммобилизованным PD-1. Если количество метки, ассоциированной с иммобилизованным PD-1, существенно уменьшается в исследуемом образце по сравнению с контрольным образцом, то это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с PD-1. См., например, Harlow *et al.* *Antibodies: A Laboratory Manual*. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 конкурирует за связывание с PD-1 с другим антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), если антитело блокирует связывание другого антитела с PD-1 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%, более чем 95%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к PD-1 не

конкурирует за связывание с PD-1 с другим антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), если это антитело блокирует связывание другого антитела с PD-1 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%, менее чем 1%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления PD-1 представляет собой PD-1 человека.

**[159]** Подобные конкурентные анализы можно осуществлять для определения того, конкурирует ли антитело к TF с тизотумабом за связывание с TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF конкурирует за связывание с TF с другим антителом к 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%, более чем 95%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело к TF не конкурирует за связывание с TF с другим антителом к TF (например, тизотумабом), если это 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%, менее чем 1%. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TF представляет собой TF человека.

#### **IV. Способы лечения**

**[160]** В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака у субъекта с применением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с одним аспектом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с определенным вариантом осуществления субъектом является человек.

**[161]** В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрен конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, для применения в лечении рака, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или должен вводиться в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий

фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat,

и при этом антитело к TF 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: 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT.

**[162]** В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении предусмотрено антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении рака, при этом антитело к PD-1 предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом

конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, и при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента обычно определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat,

и при этом антитело к TF 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: 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT.

*A. Рак молочной железы*

**[163]** В докладе ВОЗ о раке от 2014 года (Всемирная организация здравоохранения) сообщается, что рак молочной железы является вторым наиболее распространенным видом рака в мире, на который приходится чуть более 1 миллиона новых случаев ежегодно. В нем сообщается, что в 2000 году от рака молочной железы умерло приблизительно 400000 женщин, что составляет 1,6 процента от всех смертей среди женщин. Доля смертей от рака молочной железы была намного выше в богатых странах (2 процента всех смертей женщин), чем в экономически бедных регионах (0,5 процента). Таким образом, рак молочной железы тесно связан с западным образом жизни. По мере того, как развивающиеся страны преуспеют в достижении образа жизни, подобного Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и Японии, они также столкнутся с гораздо более высокими показателями заболеваемости раком, особенно раком молочной железы. Недавние данные подтверждают этот прогноз и демонстрируют повышение заболеваемости раком молочной железы на 20% с 2008 по 2012 годы. (Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar; 114(3): 17).

**[164]** В соответствии с некоторыми аспектами в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака молочной железы у субъекта с применением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы ER+/HER2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В соответствии с одним аспектом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с определенным вариантом осуществления субъектом является человек.

**[165]** В соответствии с некоторыми вариантами 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 молочной железы от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака молочной железы от субъекта экспрессируют TF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют TF, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[166]** В соответствии с некоторыми вариантами 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 молочной железы от субъекта экспрессируют PD-L1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% клеток рака

молочной железы от субъекта экспрессируют PD-L1. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с показателем доли опухоли (TPS), составляющим  $\geq 1\%$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта характеризуется высокой экспрессией PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 1\%$ . См. US 2017/0285037. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 10\%$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-L1, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИHC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-L1, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[167]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль, полученная из злокачественного образования молочной железы, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

**[168]** В соответствии с некоторыми вариантами 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по

меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-1, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-1, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

### *В. Рак шейки матки*

**[169]** Рак шейки матки остается одной из ведущих причин смерти от рака у женщин, несмотря на успехи в скрининге, диагностике, предупреждении и лечении. На его долю приходится ~4% от общего числа впервые 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 является 7-м наиболее распространенным видом рака среди женщин во всем мире и 16-м наиболее распространенным видом рака в Европейском Союзе. В зависимости от начальной стадии рак шейки матки рецидивирует у 25-61% женщин. См. Tempfer *et al.*, 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533. В большинстве случаев рекуррентное заболевание диагностируется в течение 2 лет после исходного лечения и может наблюдаться в различных участках. Химиотерапия представляет собой стандартное лечение для таких пациентов. См. Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Медиана общей выживаемости в настоящее время превышает один год, однако пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки стадии IV составляет лишь 15%, что свидетельствует о высокой потребности в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

**[170]** В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе предусмотрены способы лечения рака шейки матки у субъекта с помощью конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с одним аспектом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним аспектом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее не получал предшествующую системную терапию рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лучевая терапия не считается

предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия в комбинации с лучевой терапией не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее проходил химиотерапию и/или лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию и/или экзентеративную терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой экзентеративную терапию. В соответствии с определенным вариантом осуществления субъектом является человек.

**[171]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, нейроэндокринную опухоль, стекловидноклеточную карциному или виллогландулярную аденокарциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

**[172]** В соответствии с некоторыми вариантами 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. В соответствии с некоторыми вариантами 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют TF, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[173]** В соответствии с некоторыми вариантами 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 PD-L1. В соответствии с некоторыми вариантами 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 PD-L1. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с показателем доли опухоли (TPS), составляющим  $\geq 1\%$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта характеризуется высокой экспрессией PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 1\%$ . См. US 2017/0285037. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль субъекта экспрессирует PD-L1 с комбинированной положительной оценкой (CPS), составляющей  $\geq 10\%$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-L1, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИHC). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-L1, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют PD-L1, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[174]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе опухоль, полученная из злокачественного образования шейки матки, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

**[175]** В соответствии с некоторыми вариантами 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления по меньшей мере 0,1%, по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по

меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 80% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-1, определяют с помощью иммуногистохимического анализа (ИНС). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, экспрессирующих PD-1, определяют с помощью проточной цитометрии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процент клеток, которые экспрессируют PD-1, определяют с помощью иммуноферментного анализа (ELISA).

**[176]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1, 2, 3 или 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A или 4B. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадию рака шейки матки оценивают по системе оценки стадии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления оценка стадии основана на клиническом обследовании. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при стадии 0 рака шейки матки карцинома ограничена поверхностным слоем шейки матки (клетками, выстилающими ее). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1 карцинома проросла глубже в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1A инвазивная карцинома может быть диагностирована только с помощью микроскопии, при этом самая глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольшее распространение составляет менее 7 мм. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 1B поражения являются клинически видимыми и ограничиваются шейкой матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при стадии 2 рака шейки матки карцинома шейки матки инвазировала за пределы матки, но не на стенку таза или нижнюю треть влагалища. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на стадии 2A рака шейки матки отсутствует параметриальная инвазия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на стадии 2B рака шейки матки имеется параметриальная инвазия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на стадии 3 рака шейки матки опухоль распространяется на стенку таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 3А опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища без распространения на стенку таза. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на стадии 3В рак шейки матки распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 4 карцинома распространилась за пределы истинного таза или вовлекла слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления при раке шейки матки стадии 4А опухоль распространилась на соседние органы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на стадии 4В рака шейки матки опухоль распространилась на отдаленные органы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический и рекуррентный рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

[177] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лучевая терапия не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления химиотерапия в комбинации с лучевой терапией не считается предшествующей системной терапией рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее проходил химиотерапию и/или лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не отвечал на лечение химиотерапией и лучевой терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки химиотерапией и не отвечал на химиотерапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки лучевой терапией и не отвечал на лучевую терапию. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления у субъекта возникал рецидив после лечения химиотерапией и лучевой терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки химиотерапией, и у него возникал рецидив после лечения химиотерапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки лучевой терапией, и у него возникал рецидив после лечения лучевой терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект испытывал прогрессирование заболевания после лечения химиотерапией и/или лучевой терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки химиотерапией, и он испытывал прогрессирование заболевания после лечения химиотерапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект получал лечение рака шейки матки лучевой терапией, и он испытывал прогрессирование заболевания после лечения лучевой терапией. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение рака шейки матки одним или несколькими терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами и не отвечал на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами, и у него возникал рецидив после лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект ранее получал лечение одним или несколькими терапевтическими средствами, и испытывал прогрессирование заболевания во время лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств выбирают 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, и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой химиотерапевтические средства. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой бевацизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой цисплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или

несколько терапевтических средств представляют собой карбоплатин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой паклитаксел. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой топотекан. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и цисплатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и карбоплатина. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств представляют собой комбинацию бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию и/или экзентеративную терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой лучевую терапию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечебная терапия представляет собой экзентеративную терапию. В соответствии с определенным вариантом осуществления субъектом является человек.

### *С. Пути введения*

**[178]** Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, или конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно вводить любым подходящим путем и способом. Подходящие способы введения антител и/или конъюгата антитело-лекарственное средство по настоящему изобретению хорошо известны из уровня техники и могут быть выбраны специалистами в данной области техники. В

соответствии с одним вариантом осуществления антитело к PD-1, описанное в данном документе, и/или конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанное в данном документе, вводят парентерально. Парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает эпидермальную, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутривнутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, интракраниальную, внутригрудную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инъекцию или инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, представляет собой внутривенную инфузию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления путь введения антитела к PD-1 или антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, является подкожным.

#### *D. Дозировка и частота введения*

**[179]** В соответствии с одним аспектом в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения субъекта с раком, как описано в данном документе, с помощью определенной дозы конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в данном документе, и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, как описано в данном документе, при этом субъекту вводят конъюгат антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, и антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, с определенными частотами.

**[180]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном

документе, конъюгат антитело к ТФ и лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг веса тела субъекта. В соответствии с определенными вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,65 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к ТФ и лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от 0,5 мг/кг до 2,1 мг/кг веса тела субъекта. В соответствии с определенными вариантами осуществления доза составляет 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,65 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 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. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,65 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг, а конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, а конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 0,9 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг, а конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, а конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет 1,2 мг/кг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг, а конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 1,2

мг/кг, а конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза вводимого конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство представляет собой количество, которое было бы введено, если бы вес субъекта составлял 100 кг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза вводимого конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг или 120 мг.

**[181]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. Таким образом, предусмотрена схема введения дозы, при котором субъекту, подлежащему лечению, вводят разовую еженедельную дозу в течение трех последовательных недель с последующей неделей отдыха. Этот график лечения может также обозначаться в данном документе как «график с плотной дозой» и является таким же, как «4-недельный (28-дневный) цикл» и «3Q4W». В соответствии с одним вариантом осуществления конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с одним вариантом осуществления конъюгат антитело к ТF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. Настоящее изобретение охватывает варианты осуществления, в которых субъект сохраняет цикл лечения 3Q4W в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более циклов. В соответствии с другим вариантом осуществления субъект сохраняет

цикл лечения 3Q4W в течение 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 цикла, 3 цикла, 4 цикла, 5 циклов, 6 циклов, 7 циклов, 8 циклов, 9 циклов, 10 циклов, 11 циклов или 12 циклов, при этом каждый цикл составляет 28 дней, как описано выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект сохраняет цикл лечения 3Q4W в течение 12 циклов или больше, например, 16 циклов или больше, например, 24 циклов или больше, например, 36 циклов или больше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления цикл лечения 3Q4W проводят не более 3, не более 4, не более 5 или не более 6 четырехнедельных циклов лечения. Количество циклов лечения, подходящее для любого конкретного субъекта или группы субъектов, может определить специалист в данной области, обычно врач.

**[182]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе 1,2 мг/кг один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует

приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 1,2 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг, один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТФ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту

в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе 0,9 мг/кг один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,9 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,9 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,9 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг, один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к ТГ-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к ТГ-лекарственное средство или его

антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе 0,65 мг/кг один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует приблизительно 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,65 мг/кг, один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель, после чего следует 1-недельный период отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,65 мг/кг, в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в дозе, составляющей 0,65 мг/кг, в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и

15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникает одно или несколько неблагоприятных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза снижается до 0,65 мг/кг, если возникает одно или несколько неблагоприятных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 день приблизительно 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза составляет приблизительно 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 день 4-недельного цикла, а конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза вводимого конъюгата антитело к ТF-лекарственное средство представляет собой количество, которое было бы введено, если бы вес субъекта составлял 100 кг. В

соответствии с некоторыми вариантами осуществления для субъекта с весом тела более 100 кг доза вводимого конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 65 мг, 90 мг или 120 мг.

**[183]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг, например, в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 50 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 60 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 70 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 80 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 90 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 100 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 120 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 140 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 160 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 180 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 220 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 240 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 260 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 280 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 300 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 320 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 340 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 360 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 380 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 420 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 440 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 460 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 480 мг, или в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 500 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фиксированная доза составляет приблизительно 200 мг. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят субъекту в фиксированной дозе в диапазоне от 50 мг до 500 мг, например, в фиксированной дозе, составляющей 50 мг, или в фиксированной дозе, составляющей 60 мг, или в фиксированной дозе, составляющей 70 мг, или в фиксированной дозе, составляющей 80 мг, или в фиксированной дозе,













[184] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет

собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,65 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,65 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба

ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[185]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,7 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,7 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[186]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,8 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,8 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[187]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,9 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 0,9 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[188]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,0 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,0 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[189]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,1 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,1 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[190]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm 6$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,2 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm 6$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,2 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[191]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,3 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[192]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm 3$  дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,4 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,4 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[193]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в приблизительно 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели (например,  $\pm$  3 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 200 мг и ее вводят один раз в 3 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 200 мг и ее вводятся один раз в 3 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет приблизительно 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,5 мг/кг, и ее вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающего фрагмента, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин, и доза антитела к PD-1 составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в приблизительно 6 недели (например,  $\pm$  6 дня). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, а доза антитела к PD-1, описанного в данном документе, составляет 400 мг и ее вводят один раз в 6 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза конъюгата антитело к TF-лекарственное средство составляет 1,5 мг/кг и ее вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла, конъюгат антитело-лекарственное средство

представляет собой тизотумаба ведотин, доза антитело к PD-1 составляет 400 мг и ее вводятся один раз в 6 недели, а антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

**[194]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременно вводят конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, и антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, вводят одновременно с антителом к PD-1, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и антитело к PD-1, как описано в данном 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 с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят субъекту с интервалом, составляющим менее чем один час, например, с интервалом, составляющим менее чем 30 минут, с интервалом, составляющим менее чем 15 минут, с интервалом, составляющим менее чем 10 минут, или с интервалом, составляющим менее чем 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, вводят последовательно с антителом к PD-1, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по

меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 недели, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 недели или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели.

**[195]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения или применения, описанный в данном документе, дополнительно предусматривает введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, таким как тизотумаба ведотин, и антителом к PD-1 или антигенсвязывающим его фрагментом, как описано в данном документе, таким как пембролизумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств и конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, и антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят последовательно.

#### *Е. Исход лечения*

**[196]** В соответствии с одним аспектом способ лечения рака конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитело-лекарственное средство по сравнению с исходным уровнем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой

размер опухоли, полученной из злокачественного образования (например, рака молочной железы или рака шейки матки), частоту объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа, выживаемость без прогрессирования заболевания, общую выживаемость или любую их комбинацию. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов связаны с размером опухоли, полученной из злокачественного образования. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой уменьшение размера опухоли. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой стабильное заболевание. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой частичный ответ. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой полный ответ. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой частоту объективного ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой продолжительность ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой время до ответа. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой выживаемость без прогрессирования заболевания. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой общую выживаемость. В соответствии с одним вариантом осуществления один или несколько терапевтических эффектов представляют собой регрессию рака.

**[197]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применений, предусмотренных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в данном документе, может включать следующие критерии (критерии RECIST 1.1):

	Категория	Критерии
На основе целевых поражений	Полный ответ (CR)	Исчезновение всех целевых поражений. Любые патологические лимфатические узлы должны характеризоваться уменьшением по короткой оси до < 10 мм.
	Частичный ответ (PR)	≥ 30% уменьшение суммы наибольшего диаметра (LD) целевых поражений, принимая в качестве референтного значения исходную сумму LD.
	Стабильное	Ни достаточного уменьшения, чтобы

	заболевание (SD)	квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая за основу наименьшую сумму LD во время испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	$\geq 20\%$ (и $\geq 5$ мм) увеличение суммы LD целевых поражений, принимая в качестве референтного значения наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных во время испытания, или появление одного или нескольких новых поражений.
На основе нецелевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны быть непатологических размеров ( $< 10$ мм по короткой оси).
	SD	Сохранение одного или нескольких нецелевых поражений или/и поддержание уровня опухолевых маркеров выше нормального диапазона значений.
	PD	Появление одного или нескольких новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

**[198]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, предусмотренных в данном документе, эффективность лечения конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, оценивается с помощью измерения частоты объективного ответа. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективная ответа представляет собой долю пациентов с уменьшением размера опухоли на предварительно определенную величину и в течение минимального периода времени. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частота объективная ответа основана на RECIST v1.1. В соответствии с одним вариантом 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%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере приблизительно 40%-80%. В соответствии с одним вариантом



[199] В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применений, предусмотренных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, оценивают с помощью измерения размера опухоли, полученной из злокачественного образования (например, рака молочной железы или рака шейки матки). В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования до введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 10%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 20%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 30%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 40%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 50%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 60%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 70%-80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере приблизительно 85%. В соответствии с одним



размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на по меньшей мере 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 100%. В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, измеряют с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). В соответствии с одним вариантом осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, измеряют с помощью компьютерной томографии (СТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, полученной из рака шейки матки, измеряют при гинекологическом осмотре. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, полученной из рака молочной железы, измеряют с помощью маммографии, сонографии или магнитно-резонансной томографии (MRI). См. Gruber *et. al.*, 2013, *BMC Cancer.* 13:328. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается по сравнению с размером опухоли перед введением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается по сравнению с размером опухоли перед введением конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается по сравнению с размером опухоли перед введением антитела к PD-1, описанного в данном документе.

**[200]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанными в данном документе, таким как, например, тизотумаба ведотин, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, таким как, например, пембролизумаб, способствует регрессии опухоли, полученной из злокачественного образования (например, рака молочной железы или рака шейки матки). В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования,



регрессирует на по меньшей мере приблизительно 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования до введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 10% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 20% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 30% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 40% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 50% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 60% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере от 70% до 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 80%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 85%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 90%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 95%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 98%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на по меньшей мере 99%. В соответствии с одним вариантом осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует на 100%. В соответствии с одним вариантом осуществления регрессию опухоли определяют посредством измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI). В соответствии с одним вариантом осуществления

регрессию опухоли определяют посредством измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (СТ). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления регрессию опухоли определяют посредством измерения размера опухоли при гинекологическом осмотре. См. Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления регрессию опухоли определяют с помощью маммографии, сонографии или магнитно-резонансной томографии (MRI). См. Gruber *et. al.*, 2013, *BMC Cancer.* 13:328. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует по сравнению с размером опухоли перед введением конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует по сравнению с размером опухоли перед введением конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления опухоль, полученная из злокачественного образования, регрессирует по сравнению с размером опухоли перед введением антитела к PD-1, описанного в данном документе.

**[201]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антител к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, оценивают посредством измерения времени выживаемости без прогрессирования заболевания после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к TF-лекарственное

средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно одного года после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно двух лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно трех лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно четырех лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми



[202] В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антител к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно 6 месяцев после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно одного года после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно двух лет после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно трех лет после введения конъюгата антител к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно четырех лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере приблизительно пяти лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере восемнадцать месяцев, по меньшей мере два года, по меньшей мере приблизительно три года, по меньшей мере четыре года или по меньшей мере пять лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере 6 месяцев после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере одного года после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере двух лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере трех лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую выживаемость в течение по меньшей мере четырех лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект демонстрирует общую

выживаемость в течение по меньшей мере пяти лет после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ответ на лечение оценивают посредством измерения времени общей выживаемости после введения антитела к PD-1, описанного в данном документе.

**[203]** В соответствии с одним вариантом осуществления способов или вариантов применения или продукта для вариантов применения, описанных в данном документе, ответ на лечение конъюгатом антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе оценивают посредством измерения продолжительности ответа на конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и антитело к PD-1, описанное в данном документе, после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и антитело к PD-1, описанное в данном документе, составляет по меньшей мере 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 к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с





описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность ответа измеряют после введения антитела к PD-1, описанного в данном документе.

*F. Нежелательные явления*

**[204]** В соответствии с одним аспектом способ лечения рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки) с помощью конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в данном документе, и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, приводит к тому, что у субъекта развивается одно или несколько нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений, которые развиваются у субъекта, представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья, или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 1 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 2 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой кератит, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми из любых вариантами осуществления в данном документе субъекту назначают лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение представляет собой охлаждающую глазную повязку (например, маску для глаз THERA PEARL или аналогичную). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой рекуррентную реакцию, связанную с инфузией, а дополнительное терапевтическое средство представляет собой

антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным терапевтическим средством является поддерживающий фактор роста (G-CSF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, а дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, а дополнительное средство представляет собой заместительный гормон щитовидной железы (например, левотироксин или лиотироинин).

**[205]** В соответствии с одним аспектом субъект, которого лечат конъюгатами антитела к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающими фрагментами, описанными в данном документе, и антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе, подвергается риску развития одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения развития нежелательного явления или для уменьшения тяжести нежелательного явления. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений, которые развиваются у субъекта с риском развития, представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья, или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 1 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 2 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют

собой нежелательное явление степени тяжести 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит и кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик, стероидное средство для глаз или любую их комбинацию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе субъекту назначают лечение дополнительным терапевтическим средством для предупреждения развития нежелательного явления или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе субъекту назначают лечение дополнительным терапевтическим средством для устранения или уменьшения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита, изъязвления конъюнктивы и/или кератита). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лечение представляет собой охлаждающую глазную повязку (например, маску для глаз THERA PEARL или аналогичную). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой рекуррентную реакцию, связанную с инфузией, а дополнительное средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нейтропению, а дополнительным средством является поддерживающий фактор роста (G-CSF). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой гипертиреоз, а дополнительное средство представляет собой неселективные бета-блокаторы (например, пропранолол) или тионамиды. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько нежелательных явлений представляют собой гипотиреоз, а дополнительное средство представляет собой заместительный гормон щитовидной железы (например, левотироксин или лиотироинин).

## **V. Композиции**

**[206]** В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе также предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции и терапевтические составы), содержащие любой из конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, и/или антитело к PD-1 или его антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе.

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

**[208]** Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, антиоксиданты, в том числе аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия; консерванты, изотонические вещества, стабилизаторы, комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы); хелатообразующие средства, такие как EDTA и/или неионогенные поверхностно-активные вещества.

**[209]** Буферы можно использовать для регулирования pH в диапазоне, оптимизирующем терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в диапазоне концентраций от приблизительно 50 мМ до приблизительно 250 мМ. Подходящие буферные средства для применения в настоящем изобретении включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, фумарат, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, таких как Tris.

**[210]** Консерванты могут быть добавлены для предупреждения роста микроорганизмов и обычно присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,2% до 1,0%

(вес./об.). Подходящие консерванты для применения в настоящем изобретении включают хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; галогениды бензалкония (например, хлорид, бромид, йодид), хлорид бензетония; тимеросал, фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол.

**[211]** Средства, регулирующие тоничность, иногда называемые «стабилизаторами», могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. При применении с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, за счет чего уменьшается возможность межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий. Средства, регулирующие тоничность, могут присутствовать в любом количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 25% по массе или от приблизительно 1% до приблизительно 5% по массе, принимая во внимание относительные количества других ингредиентов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления средства, регулирующие тоничность, включают многоатомные сахароспирты, трехатомные или более высокие сахароспирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

**[212]** Дополнительные вспомогательные вещества включают средства, которые могут выступать в качестве одного или нескольких из следующего: (1) объемообразующие средства, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) средства, предупреждающие денатурацию или прикрепление к стенке контейнера. Такие вспомогательные вещества включают: многоатомные сахарные спирты (перечислены 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, рибит, миониситоза, миоинизит, галактоза, галактит, глицерин, циклиты (например, инозитол), полиэтиленгликоль; серосодержащие восстановители, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин,  $\alpha$ -моноотиоглицерин и тиосульфат натрия; низкомолекулярные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, бычий сывороточный альбумин, желатин или другие иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; моносахариды (например, ксилоза, манноза, фруктоза, глюкоза; дисахариды (например, лактоза, мальтоза, сахароза); трисахариды, такие как раффиноза; и полисахариды, такие как декстрин или декстран.

**[213]** Неионогенные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие средства») могут присутствовать для того, чтобы способствовать солюбилизации терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от агрегации, вызванной перемешиванием, что также позволяет составу подвергаться поверхностному напряжению сдвига, не вызывая денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионогенные поверхностно-активные вещества 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления неионогенные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% мас./об., или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% мас./об., или от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,025% мас./об.

**[214]** Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т.д.), полиоксамеры (184, 188 и т.д.), полиолы PLURONIC®, TRITON®, моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и др.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно использовать, включают лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

**[215]** Составы, содержащие конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанные в данном документе, для применения в способах лечения, предусмотренных в данном документе, описаны в WO 2015/075201. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, гистидин, сахарозу и D-маннит, при этом состав характеризуется pH, составляющим приблизительно 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство в концентрации, составляющей приблизительно 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей приблизительно 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей приблизительно 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей приблизительно 165 мМ, при этом состав характеризуется pH, составляющим приблизительно 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат

антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, находится в составе, содержащем конъюгат антитело к TF-лекарственное средство в концентрации, составляющей 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей 165 мМ, при этом состав характеризуется рН, составляющим 6,0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления состав содержит тизотумаба ведотин в концентрации, составляющей 10 мг/мл, гистидин в концентрации, составляющей 30 мМ, сахарозу в концентрации, составляющей 88 мМ, D-маннит в концентрации, составляющей 165 мМ, при этом состав характеризуется рН, составляющим 6,0.

**[216]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, предусмотренными в данном документе, состав, содержащий конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, не включает поверхностно-активного вещества (т.е. не содержит сповержностно-активного вещества).

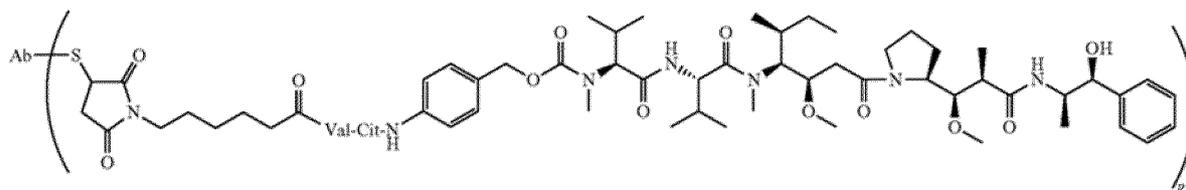
**[217]** Для того чтобы составы можно было применять для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным посредством фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Терапевтические композиции в данном документе обычно помещают в контейнер, содержащий стерильное отверстие для доступа, например, пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожных инъекций.

**[218]** Путь введения соответствует известным и общепринятым способам, таким как однократный или многократный боллос или инфузия в течение длительного периода времени подходящим образом, например, инъекция или инфузия с помощью подкожных, внутривенных, внутрибрюшинных, внутримышечных, внутриартериальных, внутривагивных или внутрисуставных путей, местного введения, ингаляции или посредством пролонгированного высвобождения или длительного высвобождения.

**[219]** Состав в данном документе может также содержать более одного активного соединения, необходимого для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно те, которые характеризуются дополнительными видами активности, которые не оказывают нежелательного влияния друг на друга. В качестве альтернативы или в качестве дополнения композиция может содержать цитотоксическое средство, цитокин или ингибирующее рост средство. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели.

**[220]** В настоящем изобретении предусмотрены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитело к TF-лекарственное средство или их антигенсвязывающие

фрагменты, как описано в данном документе, для применения в способе лечения рака шейки матки, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми аспектами в данном документе предусмотрены композиции, содержащие популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, при этом конъюгаты антитело-лекарственное средство содержат линкер, присоединенный к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, а Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, такое как тизотумаб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления  $p$  обозначает число от 3 до 5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления среднее значение  $p$  в композиции составляет приблизительно 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, в которой  $p$  варьирует от 1 до 8 для каждого конъюгата антитело-лекарственное средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления популяция представляет собой гомогенную популяцию конъюгатов антитело-лекарственное средство, при этом каждый конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется одинаковым значением  $p$ .

**[221]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, вводят совместно с композицией, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, вводят одновременно с антителом к PD-1, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и антитело к PD-1, описанное в данном 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 с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и антитело к PD-1, описанное в данном документе, вводят субъекту с интервалом, составляющим менее чем один час, например, с интервалом, составляющим менее чем 30 минут, с интервалом, составляющим менее чем 15 минут, с интервалом, составляющим менее чем 10 минут, или с интервалом, составляющим менее чем 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанное в данном документе, вводят последовательно с антителом к PD-1, описанным в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и антитело к PD-1, описанное в данном документе, вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 недели, с

интервалом, составляющим по меньшей мере 3 недели или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для предупреждения развития нежелательного явления или для уменьшения тяжести нежелательного явления.

**[222]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят совместно с одним или дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят одновременно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько 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 с интервалом менее чем приблизительно 5 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанный в данном документе, вводят последовательно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими

средствами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 недели, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 недели или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели.

**[223]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию, содержащую конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, как описано в данном документе, и/или антитело к PD-1, как описано в данном документе, вводят совместно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело против PD-1, описанное в данном документе, вводят одновременно с одним или

несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одновременный означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения 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. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело против PD-1, описанное в данном документе, вводят последовательно с одним или несколькими терапевтическими средствами для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят с интервалом, составляющим по меньшей мере 1 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 6 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 8 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 9 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 10 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 11 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 12 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 13 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 14 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 15 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 16 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере

17 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 18 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 19 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 20 часов, с интервалом, составляющим по меньшей мере 21 час, с интервалом, составляющим по меньшей мере 22 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 23 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 24 часа, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 дня, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 5 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 7 дней, с интервалом, составляющим по меньшей мере 2 недели, с интервалом, составляющим по меньшей мере 3 недели или с интервалом, составляющим по меньшей мере 4 недели. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело против PD-1, описанное в данном документе, вводят до введения одного или нескольких терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько терапевтических средств для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений вводят до введения конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе.

## **VI. Изделия и наборы**

**[224]** В соответствии с другим аспектом предусмотрено изделие или набор, которые содержат конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе, в способах по настоящему изобретению. Таким образом, в соответствии с определенными вариантами осуществления изделие или набор содержат инструкции по применению конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе, в способах лечения рака (например, рака молочной железы или рака шейки матки) у субъекта, предусматривающих введение субъекту эффективного количества конъюгата антитело к TF-лекарственное средство, описанного в данном документе, и/или антитела к PD-1, описанного в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой рак

молочной железы ER+/HER2-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак и рекуррентный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не является кандидатом для лечебной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект не получал предшествующую системную терапию рака шейки матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъектом является человек.

**[225]** Изделие или набор могут дополнительно содержать контейнер. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как однокамерные или двухкамерные шприцы) и пробирки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластмасса. Контейнер содержит состав.

**[226]** Изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или листок-вкладыш, которые находятся на контейнере или связаны с ним, могут представлять указания по разведению и/или применению состава. На этикетке или листке-вкладыше может быть дополнительно указано, что состав применим или предназначен для подкожных, внутривенных (например, внутривенной инфузии) или других способов введения для лечения рака у субъекта, такого как рак молочной железы или рак шейки матки, описанных в данном документе (например, рака шейки матки распространенной стадии, такого как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4 или метастатический рак шейки матки). Контейнер, содержащий состав, может представлять собой одноразовый или многоразовый флакон, что позволяет повторно вводить разведенный состав. Изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Изделие или набор могут дополнительно содержать другие материалы, требуемые с коммерческой, терапевтической и пользовательской точек зрения, в том

числе другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши с инструкциями по применению.

**[227]** Изделие или набор, описанные в данном документе, обязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий второе лекарственное средство, при этом конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, представляет собой первое лекарственное средство, и такое изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или в листке-вкладыше для лечения субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления второе лекарственное средство представляет собой антитело к PD-1, как описано в данном документе. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на этикетке или в листке-вкладыше указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в данном документе.

**[228]** Изделие или набор в данном документе обязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий третье лекарственное средство, при этом третье лекарственное средство предназначено для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений, при этом конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, представляет собой первое лекарственное средство, антитело к PD-1, описанное в данном документе, представляет собой второе лекарственное средство, и такое изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или в листке-вкладыше для лечения субъекта третьим лекарственным средством в эффективном количестве. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления на этикетке или в листке-вкладыше указано, что первое, второе и третье лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в данном документе, например, при этом на этикетке или в листке-вкладыше указано, что конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, следует вводить первым, после чего следует введение антитела к PD-1, описанного в данном документе, после чего следует введение третьего лекарственного средства.

**[229]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления конъюгат антитело к TF-лекарственное средство, описанный в данном документе, и/или антитело к PD-1, описанное в данном документе, присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закупоренном контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного средства. Если фармацевтическое средство вводят путем инъекции, ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим

раствором может быть, например, предусмотрена необязательно в виде части набора, чтобы можно было смешать ингредиенты перед введением. Такие наборы могут дополнительно содержать, при необходимости, один или несколько различных стандартных фармацевтических компонентов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., как будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены печатные инструкции в виде листов-вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

## **VII. Иллюстративные варианты осуществления**

**[230]** Среди вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе, представлены следующие:

### **[231] A. Способ лечения**

1A. Способ лечения рака у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

и при этом антитело к TF 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: 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг.

3А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,65 мг/кг.

4А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,7 мг/кг.

5А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,7 мг/кг.

6А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,8 мг/кг.

7А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,8 мг/кг.

8А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг.

- 9А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,9 мг/кг.
- 10А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,0 мг/кг.
- 11А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,0 мг/кг.
- 12А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,1 мг/кг.
- 13А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,1 мг/кг.
- 14А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг.
- 15А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,2 мг/кг.
- 16А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,3 мг/кг.
- 17А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.
- 18А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,4 мг/кг.
- 19А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,4 мг/кг.
- 20А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,5 мг/кг.
- 21А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 1А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,5 мг/кг.
- 22А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

- 24А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-21А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-24А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.
- 26А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-25А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.
- 27А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-25А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.
- 28А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-25А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.
- 29А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-25А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.
- 30А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-29А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.
- 31А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели.
- 32А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели.
- 33А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.
- 34А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.
- 35А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.

- 36А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.
- 37А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.
- 38А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-30А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.
- 39А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-38А, при этом рак представляет собой рак молочной железы.
- 40А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 39А, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.
- 41А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-38А, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
- 42А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 41А, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
- 43А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 42А, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.
- 44А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 43А, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.
- 45А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 41А-44А, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.
- 46А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 45А, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.
- 47А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 45А, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.
- 48А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 45А, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.
- 49А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 45А, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.
- 50А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 41А-49А, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

51А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 50А, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

52А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 50А или вариантом осуществления 51А, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

53А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 41А-52А, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

54А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-53А, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

55А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-54А, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

56А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-55А, при этом антитело к ТФ 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.

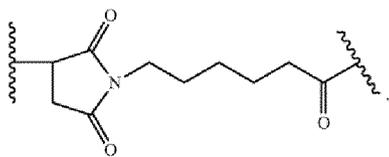
57А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-56А, при этом антитело к ТФ конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

58А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-57А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином Е.

59А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 58А, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

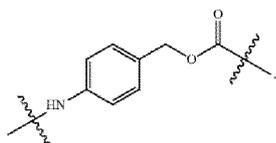
60А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 59А, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



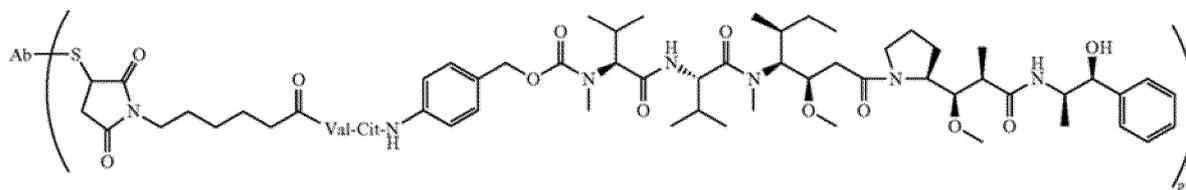
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



61А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 58А-60А, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

62А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 61А, при этом линкер присоединен к ММАЕ, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8,  $S$  представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к ТФ, а  $Ab$  обозначает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

63А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 62А, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

64А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-63А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

65А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-64А, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

66А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-65А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID

NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

67A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-66A, при этом антитело к PD-1 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.

68A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-67A, при этом антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

69A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-68A, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

70A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-69A, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

71A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-69A, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

72A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-69A, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

73A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-72A, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

74A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-72A, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

75A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-74A, 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 от субъекта экспрессируют TF.

76A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-75A, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

77A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-76A, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

78A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-77A, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

79A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-76A, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

80A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-79A, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

81A. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-80A, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

82А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-81А, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

83А. Способ в соответствии с вариантом осуществления 82А, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-83А, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

85А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-84А, 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%.

86А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-85А, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую

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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-86А, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-87А, 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-88А, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

90А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-89А, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 87А-88А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

92А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 89А-91А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

93А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 89А-91А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

94А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 89А-91А, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

95А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-94А, при этом субъектом является человек.

96А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-95А, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

97А. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1А-96А, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической

композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

98А. Набор, содержащий:

(а) дозу в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к TF 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: 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 к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно IMGT; и

(с) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом в соответствии с любым из вариантов осуществления 1A-97A.

99A. Набор в соответствии с вариантом осуществления 98A, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой пембролизумаб.

100A. Набор в соответствии с вариантом осуществления 99A, при этом доза пембролизумаба составляет 200 мг.

101A. Набор в соответствии с вариантом осуществления 99A, при этом доза пембролизумаба составляет 200 мг.

102A. Набор в соответствии с любым из вариантов осуществления 98A-101A, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

**[232] В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения**

1В. Конъюгат антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, для применения в лечении рака у субъекта, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или должен вводиться в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

и при этом антитело к TF 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: 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг.

3В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,65 мг/кг.

4В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,7 мг/кг.



16В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,3 мг/кг.

17В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.

18В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,4 мг/кг.

19В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,4 мг/кг.

20В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,5 мг/кг.

21В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 1В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,5 мг/кг.

22В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.

23В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

24В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-21В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.

25В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-24В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

26В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-25В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

27В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-25В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.

28В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-25В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.

29В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-25В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.

30В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-29В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.

31В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели.

32В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели.

33В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.

34В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.

35В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.

36В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.

37В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.

38В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-30В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.

39В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-38В, при этом рак представляет собой рак молочной железы.

40В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 39В, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

41В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-38В, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

42В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 41В, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

43В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 42В, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.

44В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 43В, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.

45В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41В-44В, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

46В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 45В, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

47В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 45В, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

48В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 45В, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

49В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 45В, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

50В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41В-49В, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной степени.

51В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 50В, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

52В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 50В или вариантом осуществления 51В, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

53В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41В-52В, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

54В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-53В, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

55В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-54В, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

56В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-55В, при этом антитело к ТФ 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.

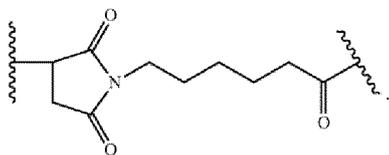
57В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-56В, при этом антитело к ТГ конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

58В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-57В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к ТГ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином Е.

59В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 58В, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

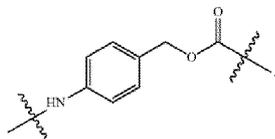
60В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 59В, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



61В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 58В-60В, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к ТГ или его антигенсвязывающего фрагмента.



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

69В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-68В, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

70В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-69В, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

71В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-70В, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

72В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-70В, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

73В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-72В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

74В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-72В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

75В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-74В, 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 от субъекта экспрессируют TF.

76В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-75В, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

77В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-76В, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

78В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-77В, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

79В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-76В, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

80В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-79В, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

81В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-80В, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

82В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-81В, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

83В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с вариантом осуществления 82В, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-83В, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

85В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-84В, 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%.

86В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-85В, при этом субъект демонстрирует выживаемость без

прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-86В, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-87В, 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

мере приблизительно пять лет после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-88В, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

90В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-89В, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89В-90В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

92В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89В-91В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

93В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89В-91В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

94В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89В-91В, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

95В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-94В, при этом субъектом является человек.

96В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-95В, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство

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

97В. Конъюгат антитело-лекарственное средство для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1В-96В, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

**[233]            *С. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство***

1С. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, при этом лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

и при этом антитело к TF 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: 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 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг.

3С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,65 мг/кг.

4С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,7 мг/кг.

5С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,7 мг/кг.

6С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,8 мг/кг.

7С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,8 мг/кг.

8С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,9 мг/кг.

9С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,9 мг/кг.

10С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,0 мг/кг.

- 11С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,0 мг/кг.
- 12С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,1 мг/кг.
- 13С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,1 мг/кг.
- 14С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,2 мг/кг.
- 15С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,2 мг/кг.
- 16С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,3 мг/кг.
- 17С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,3 мг/кг.
- 18С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,4 мг/кг.
- 19С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,4 мг/кг.
- 20С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,5 мг/кг.
- 21С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,5 мг/кг.
- 22С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.
- 23С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
- 24С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-21С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
- 25С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-24С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

26С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-25С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

27С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-25С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.

28С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-25С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.

29С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-25С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.

30С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-29С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.

31С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели.

32С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели.

33С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.

34С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.

35С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.

36С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.

37С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.

38С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-30С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.

39С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-38С, при этом рак представляет собой рак молочной железы.

40С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 39С, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

41С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-38С, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

42С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 41С, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

43С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 42С, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.

44С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 43С, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.

45С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41С-44С, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

46С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45С, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

47С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45С, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

48С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45С, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

49С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45С, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

50С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41С-49С, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

51С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 50С, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

52С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 50С или вариантом осуществления 51С, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

53С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41С-52С, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

54С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-53С, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

55С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-54С, при этом антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

56С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-55С, при этом антитело к ТФ 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.

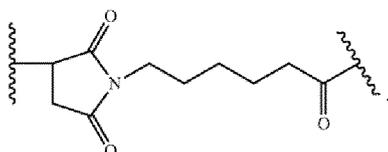
57С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-56С, при этом антитело к ТФ конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

58С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-57С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к ТФ или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином Е.

59С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 58С, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

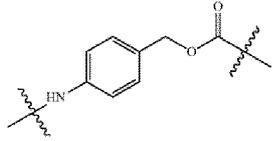
60С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 59С, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



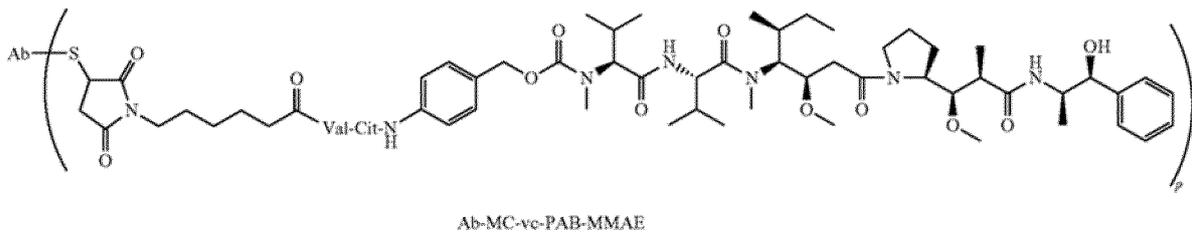
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



61С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 58С-60С, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

62С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 61С, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



при этом  $r$  обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF, а Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

63С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 62С, при этом среднее значение  $r$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

64С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-63С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

65С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-64С, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

66С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-65С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

67С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-66С, при этом антитело к PD-1 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.

68С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-67С, при этом антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

69С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-68С, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

70С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-69С, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

71С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-69С, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

72С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-69С, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

73С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-72С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

74С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-72С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

75С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-74С, 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 от субъекта экспрессируют TF.

76С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-75С, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

77С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-76С, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

78С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-77С, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

79С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-76С, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

80С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-79С, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

81С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-80С, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

82С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-81С, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

83С. Применение в соответствии с вариантом осуществления 82С, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-83С, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

85С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-84С, 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%.

86С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-85С, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-86С, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-87С, 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-88С, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

90С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-89С, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89С-90С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

92С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89С-91С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

93С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89С-91С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

94С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89С-90С, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

95С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-94С, при этом субъектом является человек.

96С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-95С, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

97С. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1С-96С, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

**[234] D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения**

1D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении рака у субъекта, при этом антитело к PD-1 предназначено для введения или для введения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, и при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

и при этом антитело к TF 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: 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,65 мг/кг.

3D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,65 мг/кг.

4D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,7 мг/кг.

5D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,7 мг/кг.

6D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,8 мг/кг.

7D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,8 мг/кг.

8D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе приблизительно 0,9 мг/кг.

9D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 0,9 мг/кг.



21D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 1D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе 1,5 мг/кг.

22D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.

23D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

24D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-21D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.

25D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-24D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

26D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-25D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

27D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-25D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.

28D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-25D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.

29D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-25D, при этом антитело к PD-1

или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.

30D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-29D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.

31D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели.

32D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели.

33D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.

34D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.

35D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.

36D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.

37D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.

38D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-30D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.

39D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-38D, при этом рак представляет собой рак молочной железы.

40D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 39D, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

41D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-38D, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

42D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 41D, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

43D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 42D, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.

44D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 43D, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.

45D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41D-44D, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

46D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 45D, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

47D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 45D, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

48D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 45D, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

49D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 45D, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

50D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41D-49D, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

51D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 50D, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

52D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 50D или 51D, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

53D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 41D-52D, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

54D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-53D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

55D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-54D, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

56D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-55D, при этом антитело к 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.

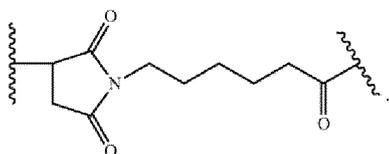
57D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-56D, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

58D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-57D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометиладельфатином E.

59D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 58D, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

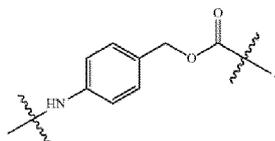
60D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 59D, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



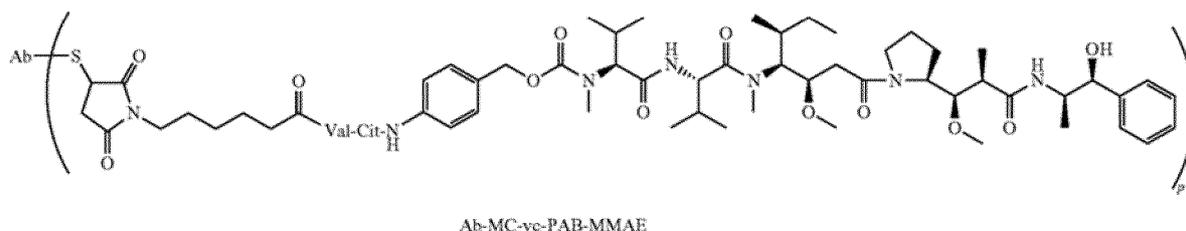
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



61D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 58D-60D, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

62D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 61D, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF, а Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

63D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 62D, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

64D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-63D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

65D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-64D, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

66D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-65D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

67D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-66D, при этом антитело к PD-1 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.

68D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-67D, при этом антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

69D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-68D, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

70D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-69D, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

71D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-69D, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

72D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-69D, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

73D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-72D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

74D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-72D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

75D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-74D, 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 от субъекта экспрессируют TF.

76D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-75D, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

77D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-76D, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

78D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-77D, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

79D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-76D, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

80D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-79D, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

81D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-80D, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

82D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-81D, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

83D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с вариантом осуществления 82D, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-83D, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

85D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-84D, 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%.

86D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-85D, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-86D, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-87D, 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-88D, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

90D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-89D, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89D-90D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

92D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89D-91D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

93D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89D-91D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

94D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 89D-91D, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление

конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

95D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-94D, при этом субъектом является человек.

96D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-95D, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

97D. Антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1D-96D, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

**[235]            E. Применение антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента**

1E. Применение антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, при этом лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента определяются с помощью схемы нумерации согласно Kabat;

и при этом антитело к TF 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: 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом CDR антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента определены с помощью схемы нумерации согласно IMGT, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг.

3E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,65 мг/кг.

4E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,7 мг/кг.

5E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 1E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 0,7 мг/кг.



введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.

23Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-21Е, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.

24Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-21Е, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.

25Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-24Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

26Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-25Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.

27Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-25Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.

28Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-25Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.

29Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-25Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.

30Е. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1Е-29Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.

31Е. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недель.

32Е. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недель.

33Е. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.

34Е. Применение в соответствии с вариантом осуществления 30Е, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.

35E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-30E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.

36E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-30E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.

37E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-30E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.

38E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-30E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.

39E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-38E, при этом рак представляет собой рак молочной железы.

40E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 39E, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.

41E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-38E, при этом рак представляет собой рак шейки матки.

42E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 41E, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.

43E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 42E, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.

44E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 43E, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.

45E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41E-44E, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.

46E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45E, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

47E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45E, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

48E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45E, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

49E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 45E, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

50E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41E-49E, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.

51E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 50E, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.

52E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 50E или вариантом осуществления 51E, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.

53E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 41E-52E, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.

54E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-53E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

55E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-54E, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.

56E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-55E, при этом антитело к 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.

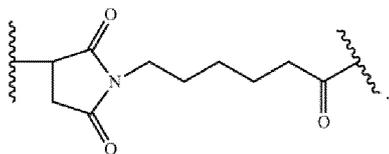
57E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-56E, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.

58E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-57E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.

59E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 58E, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

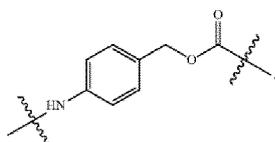
60E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 59E, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



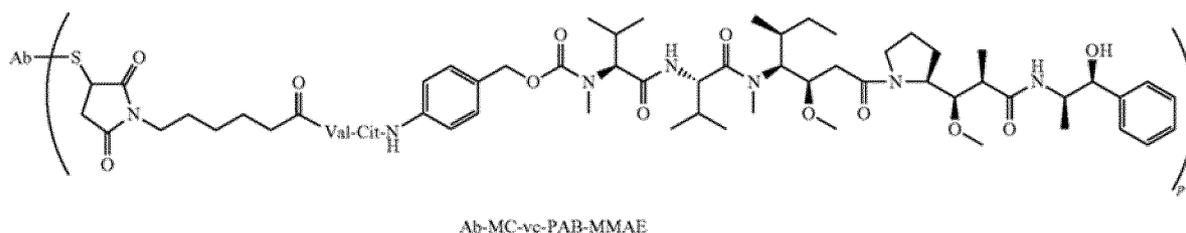
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



61E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 58E-60E, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к ТФ или его антигенсвязывающего фрагмента.

62E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 61E, при этом линкер присоединен к ММАЕ, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к ТФ, а Ab обозначает антитело к ТФ или его антигенсвязывающий фрагмент.

63E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 62E, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

64E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-63E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

65E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-64E, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

66E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-65E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

67E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-66E, при этом антитело к PD-1 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.

68E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-67E, при этом антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

69E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-68E, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

70E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-69E, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

71E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-69E, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

72E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-69E, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

73E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-72E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

74E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-72E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

75E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-74E, 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

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 от субъекта экспрессируют TF.

76E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-75E, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

77E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-76E, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

78E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-77E, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

79E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-76E, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

80E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-79E, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

81E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-80E, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

82E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-81E, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

83E. Применение в соответствии с вариантом осуществления 82E, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

84E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-83E, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

85E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-84E, 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%.

86E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-85E, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-86E, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

88E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-87E, 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-88E, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

90E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-89E, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

91E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89E-90E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

92E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89E-91E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

93E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89E-91E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

94E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 89E-91E, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

95E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-94E, при этом субъектом является человек.

96E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-95E, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

97E. Применение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1E-96E, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

**[236]** Настоящее изобретение будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Следует понимать, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в их контексте будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и область действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

### **Примеры**

**Пример 1: MMAE вызывает характерные признаки, ассоциированные с иммуногенной гибелью клеток в линии клеток рака шейки матки**

**[237]** Иммуногенная гибель клеток (ICD) представляет собой регулируемую программу клеточной смерти, которая проявляется в продуцировании и воздействии провоспалительных сигналов, что приводит к генерации иммунных ответов против апоптотических опухолевых клеток. ICD характеризуется: 1) экспозицией резидентных для эндоплазматического ретикула (ER) белков-шаперонов на поверхности опухолевых клеток; 2) секрецией АТФ; и 3) секрецией HMGB1. Индукция стресса ER имеет определяющее значение для регуляции этих 3 процессов и, как было показано, вызывается конъюгатами антитело-лекарственное средство (ADC), при этом конъюгированное лекарственное средство представляет собой MMAE.

**[238]** Клетки HeLa, линию клеток рака шейки матки, культивировали в минимальной основной среде (MEM) с 10% FBS, 10 mM HEPES, 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутамина, пенициллином (100 ЕД/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл). Клетки HeLa обрабатывали 100 нМ MMAE в течение 16 часов и собирали в буфере для анализа радиоиммунопреципитации (RIP) для вестерн-блоттинга. Обработка MMAE приводила к фосфорилированию серинтреонинкиназы IRE1, что указывает на активацию стресса ER. Тяжелый стресс ER является предпосылкой для воздействия профагоцитарных сигналов

на поверхности опухолевых клеток и может быть указан активацией передачи сигналов с участием JNK посредством фосфорилированного IRE1. Как продемонстрировано в данном документе, обработка MMAE вызвала тяжелый стресс ER посредством фосфорилирования IRE1 и JNK (Фиг. 1).

**[239]** Обработка клеток HeLa с помощью MMAE приводила к разборке сети микротрубочек и последующей ошибочной локализации ER. Клетки HeLa трансдуцировали бакуловирусом, кодирующим меченый RFP тубулин (CellLight Tubulin-RFP, ThermoFisher Scientific) и связывающий ER краситель (ER-ID Green, Enzo Life Sciences). Клетки обрабатывали 100 нМ MMAE и визуализировали в динамике в присутствии MMAE. В течение 2 часов стали очевидными фрагментация и разборка сети микротрубочек одновременно с разрушением перинуклеарно организованной решетки ER (Фиг. 2A и 2B). Конденсированный и ошибочно локализованный скелет ER указывал на тяжелый стресс ER в течение 8 часов.

**[240]** Индукция ICD также характеризовалась секрецией АТФ и HMGB1. Внеклеточный АТФ служит сильным хемотаксическим сигналом, способствуя миграции иммунных клеток к месту опухоли. После передвижения внеклеточный HMGB1 передает сигналы через различные провоспалительные рецепторы (TLR2, TLR4, RAGE) с целью для активации антигенпрезентирующих клеток, за счет чего стимулируется иммунная активность в опухоли. Как продемонстрировано в данном документе, обработка клеток HeLa 100 нМ MMAE приводила к повышению секреции АТФ и HMGB1 в течение 24 часов (Фиг. 3A и 3B; \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ ).

**[241]** В то время как последовательность событий связывания ADC с положительными в отношении антигена клетками, расщепление и высвобождение полезной нагрузки MMAE и последующая клеточная смерть являются основным механизмом функциональности тизотумаба ведотина, каждый этап в этом процессе может вызывать дополнительные и отличные модальности, которые могут способствовать общей противоопухолевой активности. Цитотоксическая полезная нагрузка MMAE, связанная с тизотумаба ведотином, разрушает микротрубочки, что приводит к последующему стрессу эндоплазматического ретикула (ER), который вызывает воздействие иммуноактивирующих молекул, которые могут стимулировать Т-клеточный ответ. Влияние MMAE на клеточную линию рака шейки матки, как показано в этом примере, демонстрирует индукцию пути стресса ER и воздействие иммуноактивирующих молекул. Соответственно, Т-клеточный ответ, который может возникнуть после гибели опухолевых клеток при применении тизотумаба ведотина, может усилить эффект обработки ингибитором контрольных точек.

**Пример 2: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в модели ксенотрансплантата у гуманизированных мышей**

[242] Тизотумаба ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, содержащий антитело, которое связывается с тканевым фактором (TF), расщепляемый протеазой линкер и средство MMAE, разрушающее микротрубочки. TF представляет собой белок, aberrантно экспрессируемый в большом количестве опухолей, в том числе раке шейки матки, и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. См. Förster Y *et al. Clin Chim Acta*. 2006;364(1-2):12-21, и Cocco E *et al. BMC Cancer*. 2011;11:263. Тизотумаба ведотин избирательно нацеливается на TF, доставляя клинически подтвержденную токсическую нагрузку к опухолевым клеткам. См. Breij EC *et al. Cancer Res*. 2014;74(4):1214-1226, и Chu AJ. *Int J Inflamm*. 2011;2011. doi: 10.4061/2011/367284.

[243] Антитело к PD-1, пембролизумаб (KEYTRUDA®), представляет собой ингибитор контрольной точки, который является стандартом терапии в отдельности или в комбинации с химиотерапией при нескольких опухолевых показаниях. Комбинацию тизотумаба ведотина с антителом к PD-1, таким как пембролизумаб, оценивали в данном документе для лечения рака.

**Материалы и способы**

[244] Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 оценивали на мышах с иммунодефицитом NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ (NSG) (The Jackson Laboratory, линия № 005557), гуманизированных с помощью привития гемопоэтическими стволовыми CD34<sup>+</sup> клетками человека (Jackson Laboratories, Sacramento). Мышам подкожно инокулировали  $5 \times 10^6$  клеток MDA-MB-231 (аденокарцинома молочной железы; Американская коллекция культур тканей (ATCC), кат. № HTB26) в 100 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS). Перед инокуляцией клетки культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы и HEPES без L-глутамина (Lonza, кат. № BE12-709F), 10% (об./об.) донорской бычьей сыворотки с New Zealand Origin с содержанием железа (Thermo Fisher Scientific, DBSI, кат. № 10371-029), 2 mM L-глутамина (Lonza, кат. № BE17-605E), 1 mM пирувата натрия (Lonza, кат. № BE13-115E), заменимыми аминокислотами MEM (Life Technologies, кат. № 11140) и 1% раствором (об./об.) смеси пенициллин/стрептомицин (Lonza, кат. № DE17-603E) в культуральных камерах CellSTACK (Corning, кат. № 3313).

[245] Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,52 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда размер опухоли

достигал 100 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали на 7 групп (по 8 мышей в группе обработки) в зависимости от когорты мышей и размера опухоли (Табл. 1). Мышей обрабатывали тизотумаба ведотином отдельно (1 мг/кг или 0,5 мг/кг), внутривенно, еженедельно в течение максимум пяти процедур или в комбинации с антителом к PD-1 (например, пембролизумабом, KEYTRUDA®, концентрат 50 мг, Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США) или только антителом к PD-1. Первая доза антитела к PD-1 (т.е. пембролизумаба) составляла 10 мг/кг, затем 5 мг/кг каждые пять дней в течение максимум шести обработок. Мышам в контрольных группах вводили 1 мг/кг контрольного антитела изотипа IgG1 или контрольного антитела изотипа IgG1, конъюгированного с MMAE, внутривенно еженедельно в течение максимум пяти обработок (Табл. 1). Контрольное антитело изотипа IgG1 представляет собой антитело b12, о котором известно, что оно связывается с gp120 HIV-1. За мышами наблюдали в отношении наличия клинических признаков заболевания по меньшей мере два раза в неделю. Мышей содержали в клетках с индивидуальной вентиляцией (IVC), по пять мышей в клетке, и идентифицировали по ушным биркам.

**Таблица 1.** Дизайн испытания

Группа	Обработка	Доза (мг/кг)	День обработки	Путь введения	Количество мышей
1	Контроль IgG1	1 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42	IV	8
2	Контроль IgG1-MMAE	1 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42	IV	8
3	ADC	1 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42	IV	8
4	PD-1	Первая доза 10 мг/кг, затем 5 мг/кг	Q5Dx6 (примерно д14, д19, д24, д29, д34, необязательно д39)	IP	8
5	ADC + PD-1	1 мг/кг + Первая доза 10 мг/кг, затем 5 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42 + Q5Dx6 (примерно д14, д19, д24, д29, д34, необязательно д39)	IV  IP	8
6	ADC	0,5 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42	IV	8
7	ADC + PD-1	0,5 мг/кг + Первая доза 10 мг/кг, затем 5 мг/кг	Примерно д14, д21, д28, д35, необязательно д42 + Q5Dx6 (примерно д14, д19, д24, д29, д34, необязательно д39)	IV  IP	8

Контроль IgG1 указывает на антитело IgG1 b12, которое связывается с gp120 HIV-1 и использовалось в качестве контроля изотипа IgG1; контроль IgG1-ММАЕ указывает на антитело IgG1 b12, конъюгированное с MMAE; ADC означает антитело к TF, конъюгированное с MMAE; и PD-1 означает антитело к PD-1; IV указывает на внутривенное введение; и IP указывает на внутрибрюшинное введение.

[246] Для определения того, имелись ли статистически значимые различия между опухолевой массой в группах контроля и обработки, опухолевую нагрузку в группах обработки сравнивали с таковой в группах контроля (например, контрольное антитело (например, контрольный IgG1 или антитело к PD-1) или контрольный конъюгат антитело-лекарственное средство (например, тизотумаба ведотин или IgG1-ММАЕ)). Статистическое сравнение опухолевой массы проводили с использованием анализа Манна-Уитни в последний день, когда все группы обработки были интактными. Анализ Каплана-Мейера проводили на основе объема опухоли ( $> 500 \text{ мм}^3$ ).

### Результаты

[247] Обработка только пембролизумабом едва ли уменьшала опухолевую массу, что оценивали по объему опухоли (Фиг. 4А и 4В). Обработка тизотумаба ведотином эффективно уменьшала опухолевую нагрузку в дозе 0,5 мг/кг и в дозе 1,0 мг/кг (Фиг. 4А и 4В). Комбинированная обработка тизотумаба ведотином и пембролизумабом усиливала индукцию регрессии опухоли (Фиг. 4А и 4В).

### **Пример 3: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в модели полученного от пациента ксенотрансплантата у гуманизированных мышей**

[248] Пембролизумаб тестировали у пациентов с раком шейки матки. Пембролизумаб в дозе 200 мг Q3W вводили 82 пациентам с ранее леченным распространенным раком шейки матки. Частота объективного ответа составляла 12%. См. Schellens J.H.M, *et al.*, *J Clin Oncol*, 2017, 35. (Suppl.): abstr 5514. Комбинацию тизотумаба ведотина с антителом к PD-1, таким как пембролизумаб, оценивали в данном документе для лечения рака шейки матки.

### Материалы и способы

[249] Противоопухолевую эффективность тизотумаба ведотина *in vivo* в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 оценивали в животной модели, такой как мыши с иммунодефицитом NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup> (NSG) или мыши с иммунодефицитом NOD-Prkdc<sup>em26Cd52</sup> Il2rg<sup>em26Cd22</sup> (NCG), гуманизированные путем прививки CD34<sup>+</sup> гемопоэтических стволовых клеток человека. Полученные от пациентов

ксенотрансплантаты (PDX), получали из образцов опухолей, взятых у пациентов с раком. Создание и характеристику модели PDX осуществляли после первичной имплантации бестимусным мышам. Опухолевые ксенотрансплантаты пассировали примерно три-пять раз до установления стабильных паттернов роста. Фрагменты опухоли получали из ксенотрансплантатов при серийном пассировании бестимусных мышей. Опухоли разрезали на фрагменты диаметром 4-5 мм и помещали в фосфатно-солевом буфере (PBS) до подкожной имплантации. В этом эксперименте использовали модели рака шейки матки PDX (модель ксенотрансплантата шейки матки HUPRIME® CV1802 и CV2302; Crown Bioscience Inc.). Размер опухоли определяли штангенциркулем по меньшей мере два раза в неделю, а объем опухоли рассчитывали как  $0,52 \times \text{длина} \times \text{ширина}^2$ . Когда объем опухоли достигал 150-250 мм<sup>3</sup>, мышей рандомизировали на 7 групп на модель (по 10 мышей на группу обработки) в зависимости от объема опухоли. Мышей обрабатывали внутривенными инъекциями тизотумаба ведотина отдельно (например, в двух дозах от 0,5 мг/кг до 4 мг/кг, еженедельно) или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом, KEYTRUDA®; в дозе от 5 до 15 мг/кг каждые 5-7 дней) или только антителом к PD-1 (например, пембролизумабом, KEYTRUDA®; в дозе от 5 до 15 мг/кг каждые 5-7 дней). В одном примере, когда использовали ксенотрансплантат шейки матки HUPRIME® модели CV2320, мышам вводили внутривенные инъекции тизотумаба ведотина отдельно в дозе 4 мг/кг или 2 мг/кг или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом) в первой дозе 10 мг/кг, а затем в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней, пока не был достигнут максимальный объем обработки (например, пять обработок). Ксенотрансплантат шейки матки HUPRIME® модели CV2320, обработанный одним моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), вводили в первой дозе 10 мг/кг, а затем в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней до достижения максимального объема обработки (например, пяти обработок). В другом примере, когда использовали ксенотрансплантат шейки матки HUPRIME® модели CV1802, мышам вводили внутривенные инъекции тизотумаба ведотина отдельно в дозе 1 мг/кг или 0,5 мг/кг или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом) в первой дозе 10 мг/кг, а затем в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней, пока не был достигнут максимальный объем обработки (например, пять обработок). Ксенотрансплантат шейки матки HUPRIME® модели CV1802, обработанный одним моноклональным антителом к PD-1 (например, пембролизумабом), вводили в первой дозе 10 мг/кг, а затем в дозе 5 мг/кг каждые 5 дней до достижения максимального объема обработки (например, пяти обработок). За мышами наблюдали в отношении наличия клинических признаков заболевания по меньшей мере два раза в неделю. Мышей

содержали в клетках с индивидуальной вентиляцией (IVC), по пять мышей в клетке, и идентифицировали по ушным биркам.

**[250]** Для определения того, имелись ли статистически значимые различия между объемами опухолей в группах контроля и обработки, объемы опухолей в группах обработки сравнивали с таковой в группах контроля (например, контрольное антитело (например, контрольный IgG1 или антитело к PD-1) или контрольный конъюгат антитело-лекарственное средство (например, тизотумаба ведотин или IgG1-MMAE)), используя анализ Манна-Уитни в последний день, когда все группы были интактными. Объемы опухолей у мышей, обработанных как тизотумаба ведотином, так и антителом к PD-1, сравнивали с объемами опухолей у мышей, обработанных либо только контрольным антителом (например, контрольным IgG1 или антителом к PD-1), либо только контрольным конъюгатом антитело-лекарственное средство (например, тизотумаба ведотином или IgG1-MMAE) и анализировали, например, с использованием анализа Манталя-Кокса на графиках Каплана-Мейера.

**Пример 4: Противоопухолевая активность тизотумаба ведотина в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 в модели сингенной опухоли**

**[251]** Опухолевые клетки мыши трансфицировали плазмидными конструкциями, кодирующими тканевой фактор (TF) человека и нуклеазу Cas9, управляемую sgRNA (sgRNA/Cas9), для получения мышинной клеточной линии, которая экспрессирует TF человека. Сортировка клеток с активированной флуоресценцией (FACS) приводила к образованию клональной популяции опухолевых клеток мыши, которые стабильно экспрессировали TF человека, затем эти клетки обрабатывали от 1 мкг до 5 мкг на мл тизотумаба ведотина или 100 нМ MMAE в течение 4 дней. Для подготовки погибающих клеток к иммунизации, обработанные опухолевые клетки мыши накладывали сверху Histopaque и центрифугировали при 2000 g в течение 30 минут. Мертвые и погибающие клетки осаждали под слоем Histopaque, а их жизнеспособность оценивали по исключению трипановым синим. Получали образец, содержащий примерно < 20% живых клеток, как измеряли с помощью метода исключения трипановым синим. Быстрозамороженные опухолевые клетки готовили путем погружения клеток в жидкий азот на 10 секунд с последующим погружением в воду при температуре 37 °C до полного размораживания. Процесс замораживания-размораживания жидким азотом повторяли 5 раз. Мертвые и погибающие положительные в отношении TF человека опухолевые клетки ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (PBS) и  $2 \times 10^6$  клеток инъецировали в брюшину иммунокомпетентных мышей Balb/c. Через семь дней мышам проводили

вторую иммунизацию мертвыми и погибающими клетками, приготовленными таким же образом.

[252] Через четырнадцать дней после первоначальной иммунизации мертвыми и погибающими положительными в отношении ТF опухолевыми клетками мышам подкожно имплантировали  $5 \times 10^6$  опухолевых клеток дикого типа и контролировали рост опухоли. У мышей, иммунизированных опухолевыми клетками, уничтоженными тизотумаба ведотином, или опухолевыми клетками, уничтоженными ММАЕ, наблюдали задержку роста опухоли и повышение выживаемости. Поскольку эти эффекты возникали в отсутствие какого-либо вводимого терапевтического средства, введения клеток, уничтоженных тизотумаба ведотином или ММАЕ, было достаточно для создания долговременной защитной иммунной памяти против последующего воздействия опухолевых клеток. Защитная иммунная память усиливалась посредством обработки этих мышей тизотумаба ведотином в комбинации с антителом, которое связывается с PD-1 мыши. Эта комбинированная обработка приводила к увеличению количества мышей, которые излечиваются при последующем воздействии опухоли.

**Пример 5: Испытание фазы II тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с моноклональным антителом к PD-1 при рецидивирующем раке шейки матки или раке шейки матки стадии IVB первой линии**

[253] Испытания фазы I/II продемонстрировали устойчивую эффективность и управляемый профиль безопасности тизотумаба ведотина в дозе 2,0 мг/кг, вводимого субъектам с рецидивирующим, рекуррентным и/или метастатическим раком шейки матки (NCT02001623). Эти предварительные данные свидетельствовали о положительном профиле пользы и риска для этой популяции с высокой неудовлетворенной потребностью. Необходимы дальнейшее исследование тизотумаба ведотина в качестве монотерапии и в комбинации с иммунотерапией (например, антителом к PD-1) у большей когорты пациентов с раком шейки матки.

[254] Эффективность, безопасность и переносимость 0,9 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг или 2,0 мг/кг тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом, моноклональным антителом к PD-1, у субъектов с рекуррентным раком шейки матки или раком шейки матки стадии IVB первой линии оценивали в данном документе.

**Способы**

[255] В этом открытом многоцентровом испытании фазы II оценивали эффективность, безопасность и переносимость тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с антителом к PD-1, пембролизумабом, у пациентов с рекуррентным раком

шейки матки или плоскоклеточной, аденосквамозной карциномой или аденокарциномой шейки матки стадии IVB первой линии, которые не поддаются радикальному лечению посредством хирургического вмешательства и/или лучевой терапии и которые ранее не получали системную терапию их рекуррентного заболевания или заболевания стадии IVB. Субъекты с рекуррентным заболеванием, которые являются кандидатами для лечебной терапии посредством экзентерации органов малого таза, не соответствовали критериям участия в испытании.

**[256]** Субъектов симметрично распределяли в одну из шести групп лечения. Распределение осуществляли таким образом, чтобы свести к минимуму дисбаланс по статусу заболевания (метастатический/рекуррентный) и гистологическому анализу (плоскоклеточный/неплоскоклеточный). Соответствующих субъектов лечили тизотумаба ведотином 1,3 мг/кг Q3W, тизотумаба ведотином 2,0 мг/кг Q3W, тизотумаба ведотином 0,9 мг/кг 3Q4W + пембролизумабом 200 мг Q3W, тизотумаба ведотином 1,2 мг/кг 3Q4W + пембролизумабом 200 мг Q3W, тизотумаба ведотином 1,3 мг/кг Q3W + пембролизумабом 200 мг Q3W или тизотумаба ведотином 2,0 мг/кг Q3W + пембролизумабом 200 мг Q3W. Циклы лечения проводятся каждые 21 день ( $\pm 3$  дня) для циклов лечения Q3W или каждые 28 дней ( $\pm 4$  дня) для циклов лечения 3Q4W. Все лечебные компоненты вводили внутривенно (IV). В испытании принимали участие примерно 60 субъектов в возрасте  $\geq 18$  лет. Продолжительность испытания составляет примерно 7 лет. Критерии включения и критерии исключения для субъектов, включенных в испытание, показаны в Табл. 2.

**Таблица 2.** Перечень критериев включения и исключения

<p><b>Критерии включения</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Должен иметь результаты гистологического анализа рекуррентного рака шейки матки или плоскоклеточной, аденосквамозной карциномы или аденокарциномы шейки матки стадии IVB, которые не поддаются радикальному лечению посредством хирургического вмешательства и/или лучевой терапии.</li> <li>• Должен не получать предыдущую системную терапию рекуррентного заболевания или заболевания стадии IVB. <i>Примечание: Субъекты исключаются, если они являются кандидатами для лечебной терапии посредством экзентерации органов малого таза.</i></li> <li><i>Примечание: Химиотерапия, проводимая в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии, или в комбинации с лучевой терапией, не считается предыдущей системной терапией.</i></li> <li>• Должен иметь исходное подлежащее измерению заболевание в соответствии с RECIST v1.1.</li> </ul>
----------------------------------	---

**Примечание:** Поражения, расположенные в ранее облученной области, считаются подлежащими измерению, если в таких поражениях продемонстрировано прогрессирование.

- Возраст  $\geq 18$  лет в день подписания информированного согласия.
- Приемлемая функция почек: Расчетная (по Кокрофту-Голту) скорость клубочковой фильтрации (GFR)  $> 50$  мл/мин.
- Приемлемая функция печени:
  - Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST)  $\leq 2,5 \times$  верхней границы нормы (ULN) (при наличии опухоли/метастазов печени допускается  $\leq 5 \times$  ULN);
  - Билирубин  $\leq 1,5 \times$  ULN, если только прямой билирубин  $\leq$  институциональной ULN, за исключением субъектов с диагнозом синдром Жильбера, прямой билирубин  $\leq 2 \times$  ULN.
- Приемлемый гематологический статус:
  - гемоглобин  $\geq 5,6$  ммоль/л (9,0 г/дл).\*
  - Абсолютное содержание нейтрофилов (ANC)  $\geq 1500$ /мкл ( $1,5 \times 10^9$ /л).
  - Содержание тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л.

*\*Должен быть достигнут приемлемый гематологический статус без зависимости от эритропоэтина и без переливания эритроцитарной массы (pRBC) в течение последних 2 недель.*
- Приемлемый статус коагуляции:
  - Для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию:
    - Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT)  $\leq 1,25 \times$  ULN.
    - Международное нормализованное соотношение (INR)  $\leq 1,2$ .
  - Для субъектов, получающих антикоагулянтную терапию:
    - aPTT  $\leq 1,25 \times$  ULN
    - INR: (1) Субъекты, получающие антикоагулянтную терапию, которым требуется лабораторная оценка для подбора дозы (варфарин или другие антикоагулянты, зависящие от витамина К), должны получать устойчивую дозу (без активного подбора дозы) в течение по меньшей мере 4 недель до первой запланированной дозы тизотумаба ведотина и должны иметь INR  $\leq 2,5$  для соответствия критериям участия в исследовании. (2) Субъекты, получающие антикоагулянты, которым не требуется лабораторная оценка для подбора дозы, должны иметь МНО  $\leq 1,2$  и не обязаны принимать стабильную дозу в течение  $\geq 4$  недель до первой запланированной дозы IMP.
    - Одновременное применение профилактического средства с ацетилсалициловой кислотой (ASA, например,

	<p>аспирина) запрещено для субъектов, получающих антикоагулянтную терапию любого типа.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Функциональный статус согласно Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), составляющий 0 или 1.</li> <li>• Ожидаемая продолжительность жизни <math>\geq 3</math> месяцев</li> <li>• Субъект женского пола соответствует требованиям участия в исследовании, если она не беременна, не кормит грудью, не ожидает зачатия детей или не планирует стать донором яйцеклеток для целей вспомогательной репродукции в течение прогнозируемой продолжительности исследования и в течение по меньшей мере 6 месяцев после последнего введения в испытании и выполняется по меньшей мере одно из следующих условий: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Не является женщиной детородного возраста (WOCBP)</li> </ul> </li> <li>• WOCBP должна дать согласие на использование адекватной контрацепции во время и в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого препарата. Адекватная контрацепция для женщин определяется как высокоэффективные методы контрацепции. В странах, где требуются два высокоэффективных метода контрацепции, это будет критерием включения.</li> <li>• Необходимо предоставить свежий образец из очага поражения, ранее не облученного. Субъекты, у которых невозможно получить свежееотобранные образцы (например, из-за недоступной опухоли или из соображений безопасности), могут предоставить архивный образец вместо свежееотобранной ткани. <i>Примечание: Аспираты являются неприемлемыми.</i></li> <li>• Должен восстановиться от всех АЕ вследствие предыдущей терапии до степени тяжести <math>\leq 1</math>. Субъекты с невропатией или алопецией степени тяжести <math>\leq 2</math> соответствуют критериям участия в исследовании.</li> <li>• Должен быть готов и способен соблюдать запреты и ограничения, указанные в настоящем протоколе.</li> <li>• После получения устной и письменной информации об испытании субъекты должны предоставить подписанное информированное согласие до проведения какого-либо действия, связанного с испытанием.</li> </ul>
<b>Критерии исключения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинически значимый двусторонний гидронефроз, который не может быть устранен стентированием мочеточников или чрескожным дренированием.</li> <li>• Имеет клинические признаки или симптомы желудочно-кишечной непроходимости и требует парентеральной гидратации и/или питания.</li> <li>• Гематологические: известные прошлые или текущие дефекты коагуляции, приводящие к повышенному риску кровотечения; диффузное альвеолярное кровотечение при васкулите; известный геморрагический диатез; текущее</li> </ul>

	<p>массивное кровотечение; травма с повышенным риском опасного для жизни кровотечения или тяжелая травма головы или внутричерепное хирургическое вмешательство в анамнезе в течение 8 недель после включения в исследование.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Офтальмологические: активное заболевание поверхности глаза на исходном уровне. Субъекты с предыдущей историей рубцового конъюнктивита или синдрома Стивена-Джонсона не соответствуют критериям участия в исследовании.</li><li>• Имеет активное аутоиммунное заболевание, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет (например, с использованием средств, модифицирующих заболевание, кортикостероидов или иммуносупрессорных лекарственных средств). Заместительная терапия (например, тироксин, инсулин или физиологическая заместительная терапия кортикостероидами при надпочечниковой или гипофизарной недостаточности) не считается формой системного лечения и является разрешенной.</li><li>• Сердечно-сосудистые: клинически значимое заболевание сердца, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда в течение 6 месяцев до скрининга; любая застойная сердечная недостаточность в анамнезе (степень III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), любое заболевание со снижением фракции выброса сердца <math>&lt;45\%</math> в анамнезе; заметное исходное удлинение интервала QT/QTc (например, повторная демонстрация интервала QTc <math>&gt; 450</math> мс), полная блокада левой ножки пучка Гиса (определяемая как интервал QRS <math>\geq 120</math> мс в форме блокады левой ножки пучка Гиса) или неполная блокада левой ножки пучка Гиса.</li><li>• Текущий или предыдущий (неинфекционный) пневмонит, который требовал применения стероидов, или имеет текущий пневмонит.</li><li>• Другие виды рака: Известные злокачественные новообразования в прошлом или в настоящее время, отличные от диагноза включения, за исключением: неинвазивного базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи; неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря; любого рака с полным ответом (CR) продолжительностью <math>&gt; 5</math> лет.</li><li>• Известные активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит. Субъекты с метастазами в головной мозг, ранее получавшие лечение, могут участвовать в исследовании при условии, что они рентгенологически стабильны (т.е. без признаков прогрессирования) в течение по меньшей мере 28 дней путем повторной визуализации (следует обратить внимание, что повторная визуализация должна выполняться во время скрининга в испытании), субъекты должны быть клинически стабильны, и не должны требовать лечения стероидами в течение по меньшей мере 14 дней до введения первой дозы</li></ul>
--	--

	<p>исследуемого препарата.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Предыдущая терапия:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Любое предыдущее лечение лекарственными средствами, производными ММАЕ.</li><li>○ Получал предыдущее парааортальное облучение.</li><li>○ Предыдущая лучевая терапия (за исключением парааортального облучения) в течение 2 недель (14 дней) от начала введения исследуемого препарата. Субъекты должны были восстановиться от всех видов токсичности, связанных с облучением, не нуждаться в кортикостероидах и не иметь радиационного пневмонита. Для паллиативного облучения (<math>\leq 2</math> недель после лучевой терапии) при заболеваниях, не связанных с ЦНС, разрешен 1-недельный период вымывания.</li><li>○ Получал предыдущую системную противораковую терапию, включая исследуемые средства, в течение 4 недель (28 дней) до введения первой дозы исследуемого препарата.</li><li>○ Получал предыдущую терапию средством, направленным против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2, или средством, направленным на другой стимулирующий или коингибирующий T-клеточный рецептор (например, CTLA-4, OX40, CD137), и было прекращено лечение в связи с АЕ степени тяжести 3 или выше, представляющего особый интерес (AESI).</li></ul></li><li>● Хирургическое вмешательство/процедуры: значительное хирургическое вмешательство в течение 4 недель (28 дней) или незначительное хирургическое вмешательство в течение 7 дней до введения первой дозы исследуемого препарата. Субъекты должны адекватно восстановиться от проявления токсичности и/или осложнений в результате вмешательства до начала введения исследуемого препарата. Субъекты, у которых планировалось значительное хирургическое вмешательство в период лечения, также должны быть исключены из исследования.</li><li>● Имеет диагноз иммунодефицита или получает системную стероидную терапию (в дозе, превышающей 10 мг преднизолона или эквивалента в день) или любую другую форму иммуносупрессорной терапии в течение 7 дней до первой дозы исследуемого препарата.</li><li>● Получали живую вакцину в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого препарата. Примеры живых вакцин включают без ограничения следующие вакцины: против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы/зостера (ветряной оспы), желтой лихорадки, бешенства, бациллу Кальметта-Герена и против брюшного тифа. Вакцины против сезонного гриппа для инъекций, как правило, представляют собой убитые вирусные вакцины и разрешены; однако интраназальные вакцины против гриппа (например, FluMist®) являются живыми аттенуированными вакцинами и являются не разрешенными.</li><li>● В настоящее время участвует или участвовал в испытании</li></ul>
--	--

	<p>исследуемого средства или использовал исследуемое устройство в течение 4 недель до введения первой дозы исследуемого препарата.</p> <p><i>Примечание: Субъекты, которые вступили в фазу последующего наблюдения исследовательского испытания, могут участвовать в исследовании, если прошло 4 недели после введения последней дозы предыдущего исследуемого средства.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Другие: текущее серьезное, неконтролируемое заболевание; клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, требующая IV или перорального (РО) лечения с окончанием антимикробной терапии менее чем за 7 дней до первого введения исследуемого препарата;</li> <li>• Известная инфекция вируса иммунодефицита человека (HIV) в анамнезе. Тестирование на HIV не требуется, если это не предписано местными органами здравоохранения.</li> <li>• Известная инфекция гепатита В (определяется как поверхностный [HBsAg] реактивный гепатит В) в анамнезе или известная активная инфекция вируса гепатита С в (определяется как обнаружение РНК HCV [качественный]) в анамнезе.</li> </ul> <p><i>Примечание: тестирование на гепатит В и гепатит С не требуется, если это не предписано местным органом здравоохранения.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Имеются известные виды аллергии, тяжелая гиперчувствительность (степени тяжести <math>\geq 3</math>) или непереносимость тизотумаба ведотина, пембролизумаба или их вспомогательных веществ.</li> <li>• Имеет в анамнезе или текущие доказательства какого-либо заболевания, терапии или лабораторных отклонений, которые могут исказить результаты исследования, помешать участию субъекта на протяжении всего испытания или не лежат в интересах субъекта к участию в исследовании, по мнению врача-исследователя.</li> <li>• Имеет известные психические расстройства или расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами, которые могут нарушить требования к участию в испытании.</li> <li>• WOCBP с положительным тестом на беременность (например, в течение 72 часов) до лечения. Если анализ мочи положительный или не может быть подтвержден как отрицательный, потребуется сывороточный тест на беременность. Субъектов в постменопаузе или перманентно стерилизованных можно считать как не имеющих репродуктивного потенциала.</li> </ul>
--	---

[257] Лиофилизированные флаконы, содержащие 40 мг тизотумаба ведотина, хранят в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С. Тизотумаба ведотин разбавляют в 4 мл воды, что приводит к образованию разбавленного раствора, содержащего 10 мг/мл

тизотумаба ведотина, 30 мМ гистидина, 88 мМ сахарозы и 165 мМ D-маннита. Разбавленный раствор конъюгата антитело-лекарственное средство характеризуется pH 6,0. Разбавленный тизотумаба ведотин разводят в инфузионном пакете на 100 мл с 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для субъекта. Внутривенную инфузию завершали в течение 24 часов после разбавления флакона тизотумаба ведотина. Для внутривенной инфузии используется линейный фильтр 0,2 мкм. Вводят весь объем 100 мл из подготовленного инфузионного пакета. Мертвый объем не предусмотрен. Пембролизумаб (KEYTRUDA®) для инъекций представляет собой стерильный, не содержащий консервантов раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от бесцветного до слегка желтого цвета, который требует разбавления для внутривенной инфузии. Каждый флакон содержит 100 мг пембролизумаба в 4 мл раствора. Каждый 1 мл раствора содержит 25 мг пембролизумаба и состоит из: L-гистидина (1,55 мг), полисорбата 80 (0,2 мг), сахарозы (70 мг) и воды для инъекций, USP. Доза пембролизумаба для введения субъекту рассчитывается в исследовательском центре.

**[258]** Цели и конечные точки описаны в Табл. 3. Субъектов лечат до прогрессирования заболевания, токсичности или отзыва согласия. Для субъектов, участвующих в группе лечения тизотумаба ведотином в комбинации с пембролизумабом, лечение пембролизумабом прекращается после того, как субъект завершил 35 курсов лечения (примерно 2 года) пембролизумабом. Лечение пембролизумабом также может быть прекращено, если у субъекта достигнут подтвержденный полный ответ (CR) и он проходил лечение в течение по меньшей мере 8 циклов ( $\geq 24$  недель) и субъект получал по меньшей мере 2 дозы пембролизумаба после даты объявления первоначального CR. Субъекты могут продолжать получать монотерапию тизотумаба ведотином после прекращения приема пембролизумаба, если у субъекта достигнуто стабильное заболевание (SD) или выше.

**[259]** Визуализация проводится каждые 6 недель в течение 32 недель, а затем каждые 12 недель после этого, считая с даты введения первой дозы. Визуализация в течение испытания продолжается до тех пор, пока у субъекта не произойдет рентгенологическое прогрессирование заболевания, не начнется новая противораковая терапия, не будет отозвано согласие или пока субъект не умрет. Опухолевый ответ анализируют в трех временных точках; оценка отсутствия эффективности, ранняя оценка эффективности и первичная оценка эффективности соответственно.

**Таблица 3.** Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
<b>Первичная</b>	
• Оценить противоопухолевую	• Частота объективного ответа (ORR),

<b>Цели</b>	<b>Конечные точки</b>
эффективность тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом.	определенная в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1.
<b>Вторичные</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить безопасность и переносимость тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота, продолжительность и тяжесть нежелательных явлений (АЕ) и оценка лабораторных параметров безопасности.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить устойчивость тизотумаба ведотина отдельно или в комбинации с пембролизумабом.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Продолжительность ответа (DOR) в соответствии с RECIST v1.1.</li> <li>Время до ответа (TTR) в соответствии с RECIST v1.1.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить клинический ответ при монотерапии тизотумабом или в комбинации с пембролизумабом.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) в соответствии с RECIST v 1.1.</li> <li>Общая выживаемость (OS).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить фармакокинетику (PK) и иммуногенность тизотумаба ведотина отдельно и в комбинации с пембролизумабом.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ТРК и антитела к лекарственным средствам (ADA), ассоциированные с тизотумаба ведотином отдельно и в комбинации с пембролизумабом.</li> </ul>
<b>Исследовательские</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Изучить взаимосвязь между биомаркерами и клиническим ответом.</li> <li>Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Экспрессия TF и PD-L1 в биоптатах опухолей, циркулирующий TF, протеомный анализ и геномные сигнатуры.</li> <li>Циркулирующий тканевой фактор (TF) и протеомный анализ.</li> </ul>

[260] Для субъектов, которые не переносят график введения дозы, указанный в протоколе, разрешено снижение дозы тизотумаба ведотина, чтобы позволить субъекту продолжить лечение тизотумаба ведотином отдельно или в комбинации с пембролизумабом (Табл. 4).

**Таблица 4.** Схема изменения дозы тизотумаба ведотина

<b>Текущая доза тизотумаба ведотина</b>	<b>Сниженная доза тизотумаба ведотина</b>
0,9 мг/кг	0,65 мг/кг
1,2 мг/кг	0,9 мг/кг*
1,3 мг/кг	0,9 мг/кг*
2,0 мг/кг	1,3 мг/кг

\* Допускается снижение дозы тизотумаба ведотина не более чем на 2 дозы. Если АЕ повторяется после второго снижения дозы тизотумаба ведотина, то субъект должен окончательно прекратить введение исследуемого препарата.

[261] Доза пембролизумаба не может быть снижена, но может быть сохранена. АЕ, ассоциированные с воздействием пембролизумаба, могут иметь иммунологическую этиологию. Эти иммуноопосредованные АЕ (igAE) могут возникать вскоре после введения

первой дозы или через несколько месяцев после введения последней дозы пембролизумаба и могут одновременно поражать более одной системы организма. Согласно имеющимся данным клинических испытаний, большинство *igAE* были обратимыми, и их можно было купировать с помощью перерывов во введении пембролизумаба, введения кортикостероидов и/или другой поддерживающей терапии. В зависимости от тяжести *igAE* следует приостановить или полностью прекратить введение пембролизумаба и вводить кортикостероиды. Рекомендации по изменению дозы и контролю токсичности при *igAE*, ассоциированных с пембролизумабом, представлены в Табл. 5. Снижение дозы кортикостероидов следует начинать после нормализации АЕ до степени тяжести 1 или ниже и продолжать снижать дозу в течение по меньшей мере 4 недель. В ситуациях, когда введение пембролизумаба и тизотумаба ведотина отменяется, введение пембролизумаба можно возобновить после того, как АЕ будет снижено до степени тяжести 1 или 0, и доза кортикостероидов будет постепенно снижена. Терапию тизотумаба ведотином можно возобновить после того, как АЕ уменьшится до степени тяжести 1 или 0. Применение пембролизумаба и тизотумаба ведотина должно быть окончательно прекращено, если АЕ не проходит в течение 12 недель после введения последней дозы или если дозу кортикостероидов не удастся постепенно снизить до  $\leq 10$  мг преднизолона или его эквивалента в день в течение 12 недель. Введение пембролизумаба следует прекратить при любом рецидивирующем *igAE* степени тяжести  $\geq 3$ . При тяжелых и угрожающих жизни иммунозависимых нежелательных явлениях (*igAE*) сначала следует назначать кортикостероиды внутривенно, а затем перорально. Следует начать другое иммуносупрессорное лечение, если *igAE* не удастся контролировать кортикостероидами.

**Таблица 5.** Рекомендации по изменению дозы и контролю токсичности при *igAE*, ассоциированных с пембролизумабом в комбинации с группой лечения тизотумаба ведотином

АЕ, связанные с иммунной системой	Степень или условия токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Контроль <i>igAE</i> кортикостероидами и/или другими видами терапии	Мониторинг и последующее наблюдение
Пневмонит	Степени тяжести 2	Приостановить введение	Приостановить введение	Вводить кортикостероиды (начальная доза 1-2 мг/кг преднизолона или эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы	Мониторинг субъектов в отношении признаков и симптомов пневмонита. Оценить пациентов с подозрением на пневмонит с помощью рентгенографии и начать
	Степень 3 или 4, или рекуррентное состояние степени тяжести $\geq 2$	Окончательно прекратить введение	Приостановить введение <sup>1</sup>		

АЕ, связанные с иммунной системой	Степень или условия токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Контроль igAE кортикостероидами и/или другими видами терапии	Мониторинг и последующее наблюдение
					лечение кортикостероидами Добавить профилактические антибиотики для лечения оппортунистических инфекций
Диарея / колит	Степени тяжести 2 или 3	Приостановить введение	Приостановить введение	Вводить кортикостероиды (начальная доза 1-2 мг/кг преднизолона или эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы	Осуществлять мониторинг субъектов в отношении наличия признаков и симптомов энтероколита (т.е. диареи, болей в животе, крови или слизи в стуле с лихорадкой или без нее) и перфорации кишечника (т.е. перитонеальных признаков и кишечной непроходимости). Субъекты с диареей степени тяжести $\geq 2$ с подозрением на колит должны рассмотреть возможность консультации по поводу GI и проведения эндоскопии
	Степени тяжести 4	Окончательно прекратить введение	Приостановить введение <sup>2</sup>		

АЕ, связанные с иммунной системой	Степень или условия токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Контроль и/или другие виды терапии	Мониторинг и последующее наблюдение
					для исключения колита. Субъектам с диареей/колитом следует рекомендовать пить большое количество прозрачных жидкостей. Если прием достаточного количества пероральной жидкости невозможен, жидкость и электролиты следует восполнить посредством IV инфузии.
Повышение AST / ALT или повышенный уровень билирубина	Степени тяжести 2	Приостановить введение	Приостановить введение	Вводить кортикостероиды (начальная доза 0,5-1 мг/кг преднизолона или эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы	Мониторинг с помощью тестов функции печени (рассматривать еженедельно или чаще, пока значение печеночных ферментов не вернется к исходному уровню или не станет стабильным)
	Степени тяжести 3 или 4	Окончательно прекратить введение	Приостановить введение <sup>2</sup>	Вводить кортикостероиды (начальная доза 1-2 мг/кг преднизолона или эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы	
Сахарный диабет 1 типа (T1DM) или гипергликемия	Недавно развившийся T1DM или гипергликемия степени тяжести 3 или 4, ассоциированная с признаками недостаточности β-клеток	Приостановить введение <sup>3</sup>	Приостановить введение	Начать заместительную терапию инсулином у пациентов с T1DM. Вводить антигипергликемические средства субъектам с гипергликемией	Осуществлять мониторинг субъектов в отношении гипергликемии или других признаков и симптомов сахарного диабета.

АЕ, связанные с иммунной системой	Степень или условия токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Контроль и/или другими видами терапии	Мониторинг и последующее наблюдение
Гипофизит	Степени тяжести 2	Приостановить введение	Приостановить введение	Вводить кортикостероиды и начать заместительную гормональную терапию по клиническим показаниям.	Осуществлять мониторинг признаков и симптомов гипофизита (включая гипопитуитаризм и надпочечниковую недостаточность).
	Степени тяжести 3 или 4	Приостановить введение или полностью прекратить введение <sup>3</sup>	Приостановить введение <sup>3</sup>		
Гипертиреоз	Степени тяжести 2	Продолжать	Продолжать	Лечить неселективными бета-блокаторами (например, пропранололом) или тиамидами по мере необходимости	Осуществлять мониторинг признаков и симптомов нарушений щитовидной железы.
	Степени тяжести 3 или 4	Приостановить введение или полностью прекратить введение <sup>3</sup>	Приостановить введение <sup>3</sup>		
Гипотиреоз	Степени тяжести 2-4	Продолжать	Продолжать	Начать заместительную гормональную терапию щитовидной железы (например, левотироксином или лиотироином) в соответствии со стандартом лечения	Осуществлять мониторинг признаков и симптомов нарушений щитовидной железы.
Нефрит и нарушение функции почек	Степени тяжести 2	Приостановить введение	Приостановить введение	Вводить кортикостероиды (1-2 мг/кг преднизолона или эквивалента) с последующим постепенным снижением дозы.	Осуществлять мониторинг изменений почечной функции
	Степени тяжести 3 или 4	Окончательно прекратить введение	Приостановить введение <sup>2</sup>		
Миокардит	Степени тяжести 1 или 2	Приостановить введение	Приостановить введение	В зависимости от тяжести АЕ вводят кортикостероиды	Обеспечить адекватную оценку для подтверждения этиологии и/или
	Степени тяжести 3 или 4	Окончательно прекратить введение	Приостановить введение <sup>2</sup>		

АЕ, связанные с иммунной системой	Степень или условия токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Контроль и/или другими видами терапии	Мониторинг и последующее наблюдение
					исключения других причин
Все остальные АЕ, связанные с иммунной системой	Непереносимые/персистентные степени тяжести 2	Приостановить введение	Приостановить введение	В зависимости от типа и тяжести АЕ вводят кортикостероиды	Обеспечить адекватную оценку для подтверждения этиологии и/или исключения других причин
	Степени тяжести 3	Приостановить введение или прекратить введение в зависимости от типа явления. Явления, которые требуют прекращения введения, включают, помимо прочего: синдром Гюллена-Барре, энцефалит	Приостановить введение <sup>2</sup>		
	Степень 4, или рекуррентное состояние степени тяжести 3	Окончательно прекратить введение	Окончательно прекратить введение		
<p>Примечание: приостановить или окончательно прекратить введение пембролизумаба и тизотумаба ведотина остается на усмотрении исследователя или лечащего врача.</p> <p><sup>1</sup> При пневмоните степени тяжести 3 монотерапия тизотумаба ведотином может быть продолжена после консультации со спонсором, если в течение 12 недель после введения последней дозы явление разрешается до степени тяжести 1 или 0. В случае рецидива пневмонита введение тизотумаба ведотина следует немедленно прекратить. При пневмоните степени тяжести 4 введение тизотумаба ведотина следует немедленно прекратить.</p> <p><sup>2</sup> Введение тизотумаба ведотина следует приостановить до установления этиологии. Если явление степени тяжести 3 явно не связано с введением тизотумаба ведотина и если оно разрешается до степени тяжести 1 или 0 в течение 12 недель после введения последней дозы, монотерапия тизотумабом может быть продолжена после консультации со спонсором. Если явление степени тяжести <math>\geq 3</math> повторяется, введение тизотумаба ведотина следует немедленно прекратить. При явлениях степени тяжести 4 незамедлительно прекратить введение тизотумаба ведотина.</p> <p><sup>3</sup> Для пациентов с иммунозависимой эндокринопатией степени тяжести 3 или 4, когда требуется отмена пембролизумаба и тизотумаба ведотина, введение пембролизумаба и тизотумаба ведотина может быть возобновлено, когда АЕ разрешается до степени тяжести <math>\leq 2</math> и контролируется заместительной гормональной терапией или достигается метаболический контроль (в случае сахарного диабета 1 типа [T1DM]).</p>					

[262] Три нежелательных явления, представляющие особый интерес, выявляли во время лечения только тизотумаба ведотином в исследовании фазы IIa, описанном выше: 1) нежелательные явления со стороны глаз; 2) нежелательные явления в виде

периферической невропатии; и 3) нежелательные явления в виде кровотечения. Для АЕ со стороны глаз: в связи с лечением тизотумаба ведотином часто сообщалось о нежелательных явлениях конъюнктивита степени тяжести 1-2. Реализация комплексного плана смягчения последствий и профилактических мер существенно снижала как частоту, так и тяжесть нежелательных явлений со стороны глаз. В настоящем испытании для предупреждения АЕ со стороны глаз, все субъекты в обеих группах лечения (т.е. тизотумаба ведотин отдельно или в комбинации с пембролизумабом) должны придерживаться следующих рекомендаций по премедикации глаз: 1) использование увлажняющих глазных капель, не содержащих консервантов, в течение всей лечебной фазы испытания (т.е. от первой дозы тизотумаба ведотина до визита безопасности в рамках последующего наблюдения). Увлажняющие глазные капли следует вводить в соответствии с инструкцией по применению препарата; 2) рекомендуется не носить контактные линзы во время лечения тизотумаба ведотином с первой дозы до визита безопасности в рамках последующего наблюдения; 3) использование охлаждающей глазной повязки при хранении в холодильнике во время инфузии, т.е. маски для глаз THERA PEARL или аналогичной, которую следует наносить непосредственно перед инфузией в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к охлаждающей глазной повязке; 4) введение местного глазного сосудосуживающего средства перед инфузией (бримонидина тартрат 0,2% глазные капли или аналогичный, по 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии; в противном случае следует использовать в соответствии с инструкцией по применению препарата). Если субъект не переносит глазные сосудосуживающие средства из-за побочных реакций, дальнейшее лечение ими может быть прекращено; и 5) применение стероидных глазных капель (глазные капли дексаметазона 0,1% или эквивалент) в течение первых 3 дней каждого цикла лечения (т.е. первая капля должна быть введена до начала инфузии тизотумаба ведотина; после этого продолжать лечение в течение 72 часов). Стероидные глазные капли следует закапывать по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день в течение 3 дней или использовать в соответствии с инструкцией по применению препарата. Рекомендации по АЕ со стороны глаз показаны в Табл. 6.

**Таблица 6.** Руководство по модификации дозы и контролю токсичности при нежелательных явлениях со стороны глаз.

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
<b>Конъюнктивит</b>			
Конъюнктивит ст.	Поддерживать дозу до тех пор.	Продолжать	Местный офтальмолог

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
1	пока явление не будет эффективно контролироваться Продолжать введение тизотумаба ведотина при том же уровне дозы		должен назначить частое введение дозы местных стероидных капель, не содержащих консерванты.
Конъюнктивит ст. 2 1-е возникновение	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не разрешится до ст. $\leq 1$ Продолжать введение тизотумаба ведотина при том же уровне дозы	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждый второй час) стероидных капель для местного применения, не содержащих консервантов,
Конъюнктивит ст. 2 $\geq 2$ -е возникновение	Поддерживать дозу тизотумаба ведотина: - Если явление разрешится до исходного уровня в течение 6 недель (рассчитывается с даты начала 2-го явления степени тяжести 2), уменьшить следующую дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 4. - Если состояние не разрешится до исходного уровня в течение 6 недель, окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина.	Продолжать	в сочетании с антибиотиками, не содержащими консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог не сочтет это необходимым.
Конъюнктивит ст. $\geq 2$ 3-е возникновение	Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина.	Продолжать	
Конъюнктивит ст. $\geq 3$	Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не разрешится до ст. $\leq 1$ . Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать лечение пембролизумабом.	
<b>Кератит</b>			
Кератит ст. $\leq 2$ 1-е возникновение	Поддерживать введение тизотумаба ведотина до тех пор, пока состояние не разрешится до ст. $\leq 1$ Уменьшить дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 4.	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждый второй час) стероидных капель для местного применения, не содержащих консервантов,
Кератит ст. $\leq 2$ 2-е возникновение	Поддерживать введение тизотумаба ведотина до тех пор, пока состояние не разрешится до ст. $\leq 1$ Уменьшить дозу тизотумаба ведотина повторно в	Продолжать	в сочетании с антибиотиками, не содержащими консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог не сочтет это необходимым.

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Кератит ст. ≤ 2 3-е возникновение	соответствии с Табл. 4. Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина	Продолжать	
Кератит ст. ≥ 3	Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не разрешится до ст. ≤ 1	
<b>Изъязвление конъюнктивы и офтальмологические признаки в виде флуоресцентных пятен следует лечить, как указано ниже</b>			
Любой степени тяжести 1-е возникновение	Поддерживать дозу тизотумаба ведотина до тех пор, пока явление не будет эффективно контролироваться Уменьшить дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 4.	Продолжать	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждый второй час) стероидных капель для местного применения, не содержащих консервантов, в сочетании с антибиотиками, не содержащими консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог не сочтет это необходимым.
Любой степени тяжести ≥ 2-е возникновение	Если симптомы не стабилизируются/не нормализуются после снижения дозы, субъект должен окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина.	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не разрешится до ст. ≤ 1. Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать лечение пембролизумабом.	
<b>Симблефарон следует лечить, как показано ниже</b>			
Любой степени тяжести	Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не разрешится до степени тяжести 0 или 1. Связаться со спонсором для определения того, можно ли продолжать лечение пембролизумабом.	Незамедлительно обратиться к местному офтальмологу.
<b>Все остальные виды токсичности в отношении глаз</b>			

Нежелательное явление и степень токсичности (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба	Рекомендации по лечению, назначенному офтальмологом
Все остальные виды токсичности в отношении глаз степени тяжести 1	Поддерживать дозу до тех пор, пока явление не будет эффективно контролироваться. Продолжать введение тизотумаба ведотина при том же уровне дозы.	Продолжать.	Местный офтальмолог должен назначить частое введение дозы (каждый второй час) стероидных капель для местного применения, не содержащих консервантов, в сочетании с антибиотиками, не содержащими консервантов, такими как хлорамфеникол, до тех пор, пока местный офтальмолог не сочтет это необходимым.
Все остальные виды токсичности в отношении глаз степени тяжести 2 1-е возникновение	Поддерживать дозу тизотумаба ведотина до тех пор, пока явление не будет эффективно контролироваться. Уменьшить дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 4.	Продолжать.	
Все остальные виды токсичности в отношении глаз степени тяжести 2 2-е возникновение	Поддерживать дозу тизотумаба ведотина: - Если в течение 6 недель состояние нормализовалось до исходного уровня, уменьшить следующую дозу тизотумаба ведотина в соответствии с Табл. 4. - Если состояние не разрешится до исходного уровня в течение 6 недель, окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина.	Продолжать.	
Все остальные виды токсичности в отношении глаз степени тяжести 2 3-е возникновение	Окончательно прекратить введение тизотумаба ведотина.	Продолжать.	Незамедлительно обратиться к местному офтальмологу.

ст. = степень

**[263]** В случае АЕ в виде периферической нейропатии (включая периферическую невропатию, периферическую сенсорную невропатию, периферическую моторную невропатию, полинейропатию): периферическая невропатия является хорошо известной побочной реакцией на лечение видами химиотерапии на основе платины и таксанов, а также на ADC на основе MMAE, и о ней сообщалось у примерно 35% субъектов, которые получали лечение тизотумаба ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к степени тяжести 1-2; однако периферическая невропатия является основной причиной окончательного прекращения лечения тизотумаба ведотином. План смягчения последствий, включая снижение дозы (см. Табл. 4) и отсрочку введения дозы, разработан

для контроля частоты и тяжести периферической невропатии, наблюдаемой у пациентов, которых лечили тизотумаба ведотином. При степени тяжести 2 и 3, а также при начальном или ухудшенном ранее существовавшем состоянии введение тизотумаба ведотина следует приостановить до тех пор, пока состояние не разрешится до степени тяжести  $\leq 1$ , а затем уменьшить следующую дозу в соответствии со снижением дозы, указанным в Табл. 4. При применении пембролизумаба никакого действия не требуется. При степени тяжести  $\geq 4$  полностью прекратить введение тизотумаба ведотина. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить продолжение монотерапии пембролизумабом.

**[264]** В случае АЕ в виде кровотечения: кровотечения представляют особый интерес в связи с механизмом действия тизотумаба ведотина. Носовое кровотечение является наиболее распространенным АЕ, однако почти все случаи относятся к степени тяжести 1. Кроме того, клинически значимых нарушений активированного частичного тромбопластинового времени (аРТТ) или протромбинового времени (РТ) не наблюдалось. Имеется рекомендации по изменению дозы и контролю токсичности (Табл. 7).

**Таблица 7.** Рекомендации по изменению дозы и контролю токсичности при нежелательных явлениях (кровотечение, мукозит, нейтропения и невропатия), ассоциированные с группой лечения пембролизумабом в комбинации с тизотумаба ведотином.

Нежелательное явление (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба
<b>Явления кровотечения</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проконтролировать жизненные показатели и обеспечить стабилизацию состояния субъекта в соответствии с местными стандартами.</li> <li>• Своевременная оценка для выявления лежащей в основе этиологии явления кровотечения. В конечном итоге лечение должно определяться лежащим в основе диагнозом.</li> <li>• Как можно скорее проконтролировать лабораторные коагуляционные и гематологические параметры, включая РТ, аРТТ, фибриноген, тромбоциты, INR и гемоглобин.</li> </ul>		
<i>Все субъекты</i>		
Легочное кровотечение любой степени тяжести или кровоизлияние в ЦНС степени тяжести $\geq 2$	Окончательно прекратить лечение тизотумаба ведотином.	Приостановить введение до тех пор, пока явление не разрешится до степени тяжести 0 или 1

Нежелательное явление (СТСАЕ v4.0)	Действие, предпринятое в отношении тизотумаба ведотина	Действие, предпринятое в отношении пембролизумаба
<i>Субъекты, не получающие антикоагулянтную терапию</i>		
1-е возникновение Кровотечение (другое) <sup>1</sup> степени тяжести $\geq 3$	<p>Поддерживать дозу до тех пор пока:</p> <p>a) Кровотечение не прекратилось.</p> <p>b) Уровень гемоглобина в крови не стал стабильным.</p> <p>c) Отсутствует геморрагический диатез, который мог бы повысить риск продолжения терапии.</p> <p>d) Отсутствуют анатомические или патологические состояния, повышающие риск рецидива повторного возникновения кровотечения.</p> <p>При выполнении вышеуказанных критериев субъект может возобновить лечение тизотумаба ведотином в той же дозе, что и до явления.</p>	Приостановить введение до тех пор, пока явление не разрешится до степени тяжести 0 или 1
<u>&gt; 2-е возникновение</u> Кровотечение (другое) <sup>1</sup> степени тяжести $\geq 3$	Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжать введение или должен окончательно прекратить лечение тизотумаба ведотином.	Приостановить введение до тех пор, пока явление не разрешится до степени тяжести 0 или 1
<i>Субъекты, получающие антикоагулянтную терапию</i>		
INR > 3,0	Субъекты, получающие терапевтическую антикоагулянтную терапию, у которых INR > 3,0 до инфузии тизотумаба ведотина, должны поддерживать дозу тизотумаба ведотина до тех пор, пока INR не достигнет $\leq 3,0$ . Субъекты могут возобновить введение тизотумаба ведотина незамедлительно после того, как INR достигнет $\leq 3,0$ . Настоятельно рассмотреть возможность проведения антикоагулянтной терапии до тех пор, пока не будут соблюдены вышеуказанные параметры.	Отсутствует
Кровотечение (другое) <sup>1</sup> степени тяжести $\geq 3$	Провести антикоагулянтную терапию. Свяжитесь со спонсором, чтобы обсудить, может ли субъект продолжать введение или должен окончательно прекратить лечение тизотумаба ведотином.	Приостановить введение до тех пор, пока явление не разрешится до степени тяжести 0 или 1

<sup>1</sup> Любое другое кровотечение, за исключением легочного кровотечения или кровоизлияния в ЦНС.

**Пример 6: Клетки из нескольких тканей, экспонированные для воздействия ADC на основе тизотумаба ведотина и MMAE, подвергаются клеточной смерти и высвобождению АТФ и HMGB1**

[265] Иммуногенная гибель клеток (ICD) представляет собой режим апоптоза, который вызывает иммунный ответ в отношении апоптозных раковых клеток. Белки, обычно присутствующие в эндоплазматическом ретикулуме (ER), становятся экспонированными на поверхности клеток, что приводит к усилению фагоцитарного поглощения и презентации опухолевых антигенов Т-клеткам для активизации адаптивной иммунной системы. Таким образом, индукция ICD позволяет иммунной системе распознавать и повышать цитотоксическую активность против опухолей.

[266] Полезные нагрузки ADC на основе ауристатиона разрушают сети микротрубочек, что приводит к изменению локализации и функции ER, что в конечном итоге приводит к стрессу ER. Клетки, подвергшиеся воздействию антитела, направленного против тканевого фактора, связанного с полезной нагрузкой монометилауристатиона E (MMAE), т.е. тизотумаба ведотина (конъюгат антитело-лекарственное средство или ADC), подвергаются клеточной гибели, поскольку они действительно высвобождают связанные с ICD молекулы АТФ (Фиг. 5А) и HMGB1 (Фиг. 5С). Высвобождение этих молекул специфично для лечения ADC на основе тизотумаба ведотином и MMAE и происходит во многих клеточных линиях с положительной реакцией на тканевой фактор (Фиг. 5В).

**Пример 7: Ауристатины, как свободные, так и нагруженные ADC, способны индуцировать пути стресса ER, которые имеют определяющее значение для иммуногенной гибели клеток.**

[267] Индукция клеточной смерти и высвобождение сигналов опасности ICD происходит одновременно с инициацией стрессовой реакции ER. Две положительные в отношении тканевого фактора клеточные линии HPAFII (карцинома поджелудочной железы) и MDA-MB-231 (карцинома молочной железы), подвергали воздействию ADC на основе тизотумаба ведотина, ADC на основе изотипа MMAE (H00-MMAE, IgG1 MMAE) или свободного MMAE в течение 18 часов и наблюдали за индукцией стресса ER с помощью вестерн-блоттинга. Фосфорилирование требующей инозитола трансмембранной киназы/эндонуклеазы 1 (IRE1) обнаруживали после лечения ADC на основе тизотумаба ведотина или лекарственного средства, не содержащего MMAE (Фиг. 6). Также происходила активация IRE1 нижестоящей эффекторной N-концевой киназы Jun (JNK), что отслеживали по повышенному фосфорилированию. Кроме того, активацию PKR-

подобной киназы ER (PERK) вторичного пути стресса ER обнаруживали посредством усиления расщепления ATF4. Эти данные показывают, что ауристатины, как свободные, так и нагруженные ADC, способны индуцировать стрессовые пути ER, которые имеют определяющее значение для ICD и экспрессии опухолевых антигенов на апоптотных клеточных поверхностях. Способность ауристатинов стимулировать иммунную систему к распознаванию опухолевых антигенов открывает возможности для множества комбинаторных терапевтических возможностей.

**Пример 8: Уничтоженные ADC на основе тизотумаба ведотина и MMAE положительные в отношении тканевого фактора клетки, выделяют сильные хемотаксические и воспалительные медиаторы из моноцитов/макрофагов после поглощения мертвых клеток**

**[268]** Исследования механизмов действия терапевтических средств для онкологии простираются далеко за пределы цитолиза опухолевых клеток. Растущее внимание к иммунотерапии делает акцент на процессах, связанных с уничтожением погибающих опухолевых клеток, а также вовлечении иммунной системы пациента для провоцирования противоопухолевых ответов. Способ гибели клеток и последующего удаления клеточных остатков указывает о многом на уровне вовлечения и стимуляции иммунной системы для создания целенаправленных ответов против опухолевых клеток.

**[269]** Иммуногенная гибель клеток, опосредованная MMAE, представляет собой регулируемую клеточную смерть, которая активирует адаптивные иммунные ответы против антигенов из мертвых и погибающих опухолевых клеток и обеспечивает устойчивую активацию врожденных иммунных клеток и последующие цитотоксические Т-клеточные ответы, направленные на специфические антигены опухолевых клеток. В данном документе, нами продемонстрировано, что уничтоженные ADC на основе тизотумаба ведотина и MMAE положительные в отношении тканевого фактора клетки, выделяют сильные хемотаксические и воспалительные медиаторы из моноцитов/макрофагов после поглощения мертвых клеток (Фиг. 7А и 7В). Кроме того, эти моноциты/макрофаги, кондиционированные клетками, уничтоженными в результате ICD, способствуют активации Т-клеток, о чем свидетельствует продуцирование характерных воспалительных цитокинов, ассоциированных с ответами цитотоксических Т-клеток.

**Пример 9: Тизотумаба ведотин индуцирует ICD, что приводит к активации врожденных иммунных клеток и вторичным ответам Т-клеток, которые могут быть усилены с помощью пембролизумаба, нацеленного на PD1**

**[270]** Индукция врожденного иммунного ответа после воздействия раковых клеток, подвергшихся ICD, вызывает вторичную активацию Т-клеток, которая может быть усилена сопутствующей терапией пембролизумабом. Положительные в отношении тканевого фактора клетки MDA-MB-231, экспонированные для воздействия тизотумаба ведотина или MMAE при поглощении мечеными CFSE PBMC человека в течение 48 часов, вызывали пролиферацию Т-клеток, что отслеживалось по разведению CFSE (Фиг. 8А) и продуцированию специфических в отношении Т-клеток цитокинов, таких как IL12p70 и IFN $\gamma$  (Фиг. 8В и 8С). Только антитело в отдельности, нацеленное на тканевой фактор, или ADC на основе изотипа MMAE (изотип MMAE, IgG1-MMAE) не вызывали этих ответов. Эти данные подтверждают, что тизотумаба ведотин индуцирует ICD, что приводит к активации врожденных иммунных клеток и вторичным Т-клеточным ответам, которые могут быть усилены пембролизумабом.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, и конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к PD-1 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;

и при этом антитело к TF 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: 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, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 6, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

2. Конъюгат антитело-лекарственное средство, которое связывается с TF, для применения в лечении рака у субъекта, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для введения или должен вводиться в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом,

или

антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении рака у субъекта, при этом антитело к PD-1 предназначено для введения или должно вводиться в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, которое связывается с TF;

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E,

при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1,

при этом антитело к PD-1 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;

и

при этом антитело к TF 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: 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 конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

3. Применение конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с TF, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, при этом лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом,

или

применение антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у субъекта, при этом лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации с конъюгатом антитело-лекарственное средство, который связывается с TF,

при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E,

при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует активность PD-1,

при этом антитело к PD-1 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;

и

при этом антитело к TF 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: 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 конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2,1 мг/кг, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в приблизительно 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим приблизительно 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство так, чтобы время каждого цикла составляло приблизительно 28 дней, включая период отдыха.

4. Способ или применение по любому из пп. 1-3, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 0,65 мг/кг.

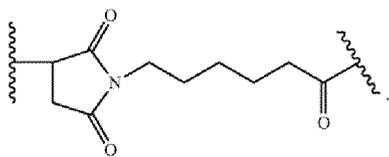


22. Способ или применение по любому из пп. 1-3, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей приблизительно 1,5 мг/кг.
23. Способ или применение по любому из пп. 1-3, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дозе, составляющей 1,5 мг/кг.
24. Способ или применение по любому из пп. 1-23, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят один раз в 1 неделю в течение 3 последовательных недель с последующим 1-недельным периодом отдыха без какого-либо введения конъюгата антитело-лекарственное средство, так что время каждого цикла составляет 28 дней, включая период отдыха.
25. Способ или применение по любому из пп. 1-23, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в приблизительно дни 1, 8 и 15 приблизительно 4-недельного цикла.
26. Способ или применение по любому из пп. 1-23, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство вводят в дни 1, 8 и 15 4-недельного цикла.
27. Способ или применение по любому из пп. 1-26, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.
28. Способ или применение по любому из пп. 1-27, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 200 мг.
29. Способ или применение по любому из пп. 1-27, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 200 мг.
30. Способ или применение по любому из пп. 1-27, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей приблизительно 400 мг.
31. Способ или применение по любому из пп. 1-27, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в фиксированной дозе, составляющей 400 мг.
32. Способ или применение по любому из пп. 1-31, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 1 неделю, один раз в приблизительно 2 недели, один раз в приблизительно 3 недели, один раз в приблизительно 4 недели, один раз в приблизительно 5 недель или один раз в приблизительно 6 недель.
33. Способ или применение по п. 32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 3 недели.
34. Способ или применение по п. 32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 3 недели.

35. Способ или применение по п. 32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в приблизительно 6 недель.
36. Способ или применение по п. 30, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят один раз в 6 недель.
37. Способ или применение по любому из пп. 1-32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 21-дневного цикла.
38. Способ или применение по любому из пп. 1-32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 21-дневного цикла.
39. Способ или применение по любому из пп. 1-32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в приблизительно день 1 приблизительно 6-недельного цикла.
40. Способ или применение по любому из пп. 1-32, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в день 1 6-недельного цикла.
41. Способ или применение по любому из пп. 1-40, при этом рак представляет собой рак молочной железы.
42. Способ или применение по п. 41, при этом рак молочной железы представляет собой ER+/HER2- рак молочной железы или трижды негативный рак молочной железы.
43. Способ или применение по любому из пп. 1-40, при этом рак представляет собой рак шейки матки.
44. Способ или применение по п. 43, при этом субъект не является кандидатом для лечебной терапии.
45. Способ или применение по п. 44, при этом лечебная терапия предусматривает лучевую терапию и/или экзентеративное хирургическое вмешательство.
46. Способ или применение по п. 45, при этом субъект ранее не получал системную терапию рака шейки матки.
47. Способ или применение по любому из пп. 43-46, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному, аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному.
48. Способ или применение по п. 47, при этом рак шейки матки представляет собой аденокарциному.
49. Способ или применение по п. 47, при этом рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.
50. Способ или применение по п. 47, при этом рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

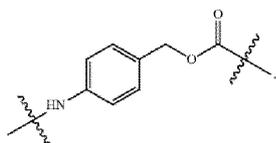
51. Способ или применение по п. 47, при этом рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.
52. Способ или применение по любому из пп. 43-51, при этом рак шейки матки представляет собой рак шейки матки распространенной стадии.
53. Способ или применение по п. 52, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой рак шейки матки стадии 3 или стадии 4.
54. Способ или применение по п. 52 или п. 53, при этом рак шейки матки распространенной стадии представляет собой метастатический рак шейки матки.
55. Способ или применение по любому из пп. 41-54, при этом рак шейки матки представляет собой рекуррентный рак шейки матки.
56. Способ или применение по любому из пп. 1-55, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.
57. Способ или применение по любому из пп. 1-56, при этом антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитело-лекарственное средство содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 8.
58. Способ или применение по любому из пп. 1-57, при этом антитело к 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.
59. Способ или применение по любому из пп. 1-58, при этом антитело к TF конъюгата антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаб.
60. Способ или применение по любому из пп. 1-59, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство дополнительно содержит линкер между антителом к TF или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином E.
61. Способ или применение по п. 59, при этом линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.
62. Способ или применение по п. 61, при этом расщепляемый пептидный линкер характеризуется формулой: -МС-vc-РАВ-, при этом:

а) МС представляет собой:



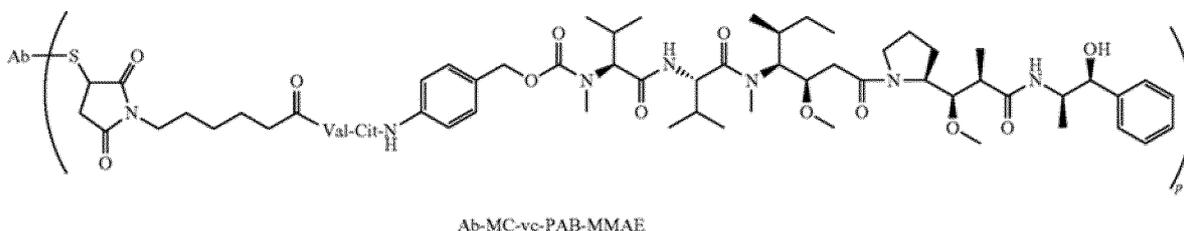
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



63. Способ или применение по любому из пп. 60-62, при этом линкер присоединен к сульфгидрильным остаткам антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента, полученного посредством частичного или полного восстановления антитела к TF или его антигенсвязывающего фрагмента.

64. Способ или применение по п. 63, при этом линкер присоединен к MMAE, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство характеризуется следующей структурой:



при этом  $p$  обозначает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток антитела к TF, а Ab обозначает антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент.

65. Способ или применение по п. 64, при этом среднее значение  $p$  в популяции конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет приблизительно 4.

66. Способ или применение по любому из пп. 1-65, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

67. Способ или применение по любому из пп. 1-66, при этом путь введения конъюгата антитело-лекарственное средство является внутривенным.

68. Способ или применение по любому из пп. 1-67, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную последовательности аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 31, и вариательную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на

по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 32.

69. Способ или применение по любому из пп. 1-68, при этом антитело к PD-1 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.

70. Способ или применение по любому из пп. 1-69, при этом антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 33, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34.

71. Способ или применение по любому из пп. 1-70, при этом антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

72. Способ или применение по любому из пп. 1-71, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным или подкожным.

73. Способ или применение по любому из пп. 1-71, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является внутривенным.

74. Способ или применение по любому из пп. 1-71, при этом путь введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента является подкожным.

75. Способ или применение по любому из пп. 1-74, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят последовательно.

76. Способ или применение по любому из пп. 1-74, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и конъюгат антитело-лекарственное средство вводят одновременно.

77. Способ или применение по любому из пп. 1-76, 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 от субъекта экспрессируют TF.

78. Способ или применение по любому из пп. 1-77, 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 от субъекта экспрессируют PD-L1.

79. Способ или применение по любому из пп. 1-78, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $TPS \geq 1$ ).

80. Способ или применение по любому из пп. 1-79, при этом у субъекта имеется опухоль, которая характеризуется высокой экспрессией PD-L1 ( $TPS \geq 50$ ).

81. Способ или применение по любому из пп. 1-80, при этом у субъекта имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1 ( $CPS \geq 1$ ).

82. Способ или применение по любому из пп. 1-77, при этом опухоль, полученная из злокачественного образования, содержит одну или несколько клеток, которые экспрессируют PD-L1, PD-L2 или как PD-L1, так и PD-L2.

83. Способ или применение по любому из пп. 1-82, 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% Т-клеток от субъекта экспрессируют PD-1.

84. Способ или применение по любому из пп. 1-83, при этом один или несколько терапевтических эффектов у субъекта улучшаются после введения конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента по сравнению с исходным уровнем.

85. Способ или применение по п. 84, при этом один или несколько терапевтических эффектов выбраны из группы, состоящей из: размера опухоли, полученной от злокачественного образования, частоты объективного ответа, продолжительности ответа, времени до получения ответа, выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

86. Способ или применение по любому из пп. 1-85, при этом размер опухоли, полученной из злокачественного образования, уменьшается на 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% по отношению к размеру опухоли, полученной из злокачественного образования, перед введением конъюгата антитело-лекарственное средство и антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

87. Способ или применение по любому из пп. 1-86, 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%.

88. Способ или применение по любому из пп. 1-87, при этом субъект демонстрирует выживаемость без прогрессирования заболевания, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

89. Способ или применение по любому из пп. 1-88, при этом субъект демонстрирует общую выживаемость, составляющую 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

90. Способ или применение по любому из пп. 1-89, 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 к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

91. Способ или применение по любому из пп. 1-90, при этом у субъекта имеется одно или несколько нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят дополнительное терапевтическое средство для устранения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

92. Способ или применение по любому из пп. 1-91, при этом у субъекта имеется риск развития одного или нескольких нежелательных явлений, и ему дополнительно вводят

дополнительное терапевтическое средство для предупреждения или уменьшения тяжести одного или нескольких нежелательных явлений.

93. Способ или применение по любому из пп. 91-92, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой анемию, боль в животе, кровотечение, гипертиреоз, гипотиреоз, гипокалиемию, гипонатриемию, носовое кровотечение, утомляемость, тошноту, алопецию, конъюнктивит, кератит, изъязвление конъюнктивы, запор, снижение аппетита, диарею, рвоту, периферическую невропатию или общее ухудшение физического здоровья.

94. Способ или применение по любому из пп. 91-93, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой нежелательное явление степени тяжести 3 или выше.

95. Способ или применение по любому из пп. 91-93, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой серьезное нежелательное явление.

96. Способ или применение по любому из пп. 92-93, при этом одно или несколько нежелательных явлений представляют собой конъюнктивит, изъязвление конъюнктивы и/или кератит, а дополнительное средство представляет собой увлажняющие глазные капли, не содержащие консервантов, сосудосуживающее средство для глаз, антибиотик и/или стероидное средство для глаз.

97. Способ или применение по любому из пп. 1-96, при этом субъектом является человек.

98. Способ или применение по любому из пп. 1-97, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитело-лекарственное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

99. Способ или применение по любому из пп. 1-98, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент находится в фармацевтической композиции, содержащей антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель.

100. Набор, содержащий:

(а) дозу в диапазоне от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело связывается с белком запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, при этом антитело к PD-1 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;

(b) дозу в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг конъюгата антитело-лекарственное средство, которое связывается с тканевым фактором (TF), при этом конъюгат антитело-лекарственное средство содержит антитело к TF или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированный с монометилауристатином E, при этом антитело к TF 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: 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 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;

и

(c) инструкции по применению антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и конъюгата антитело-лекарственное средство в соответствии со способом по любому пп. 1-99.

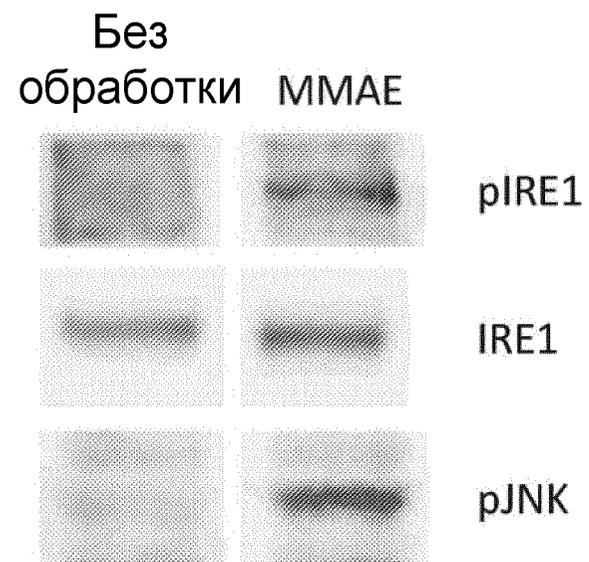
101. Набор по п. 100, при этом антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой пембролизумаб.

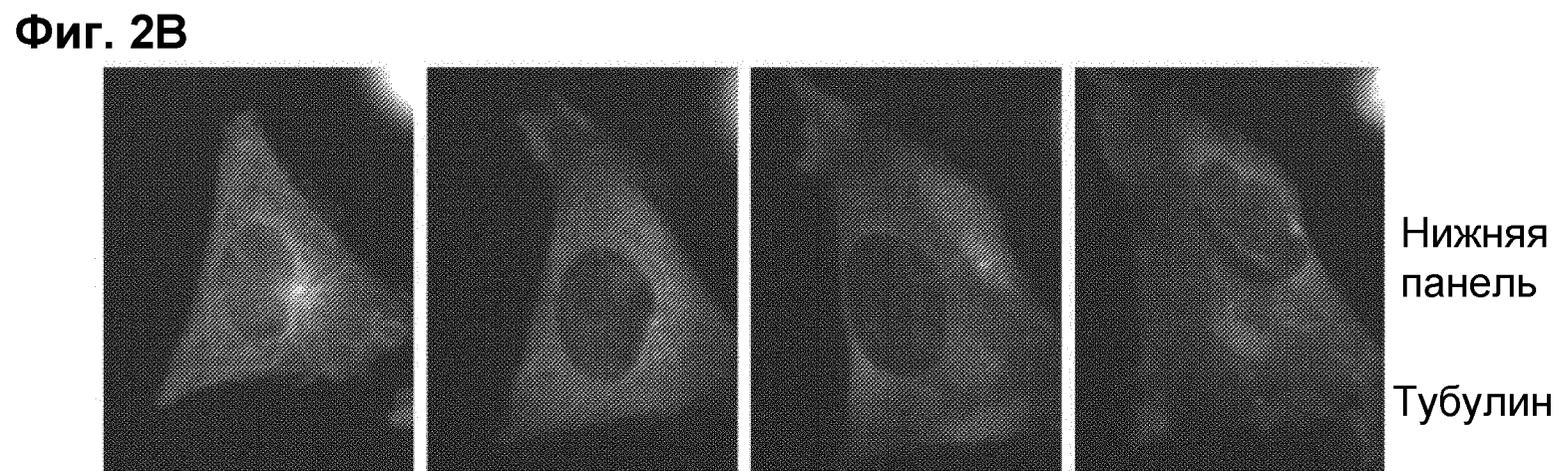
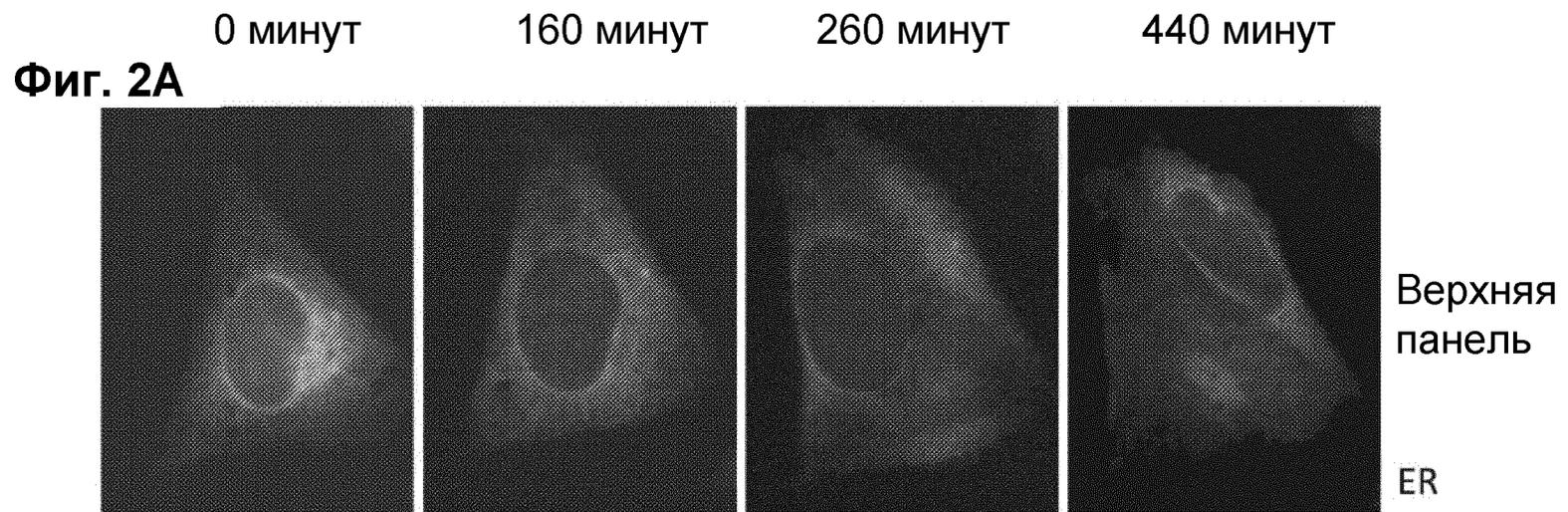
102. Набор по п. 101, при этом доза пембролизумаба составляет 200 мг.

103. Набор по п. 102, при этом доза пембролизумаба составляет 400 мг.

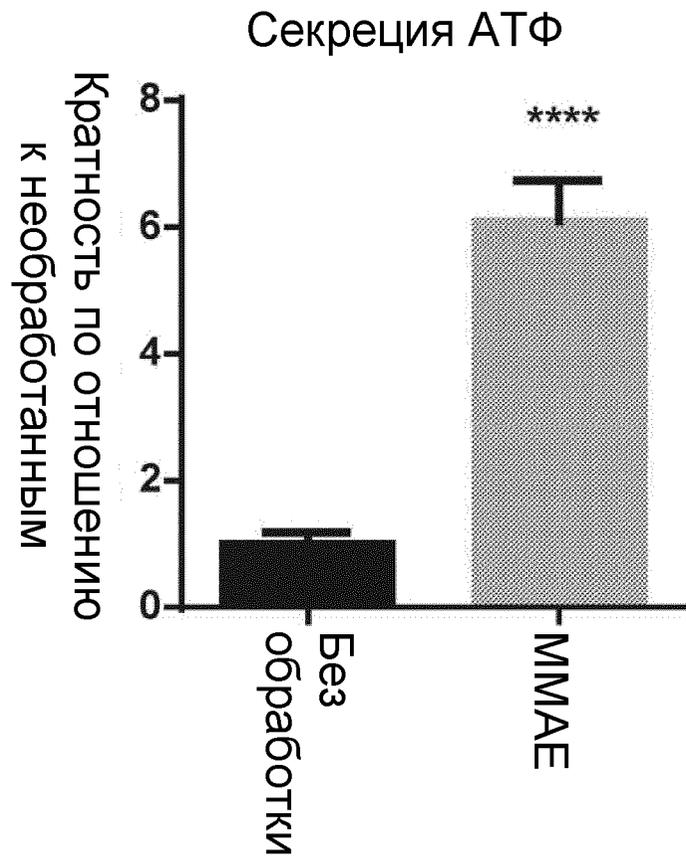
104. Набор по любому из пп. 100-103, при этом конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой тизотумаба ведотин.

Фиг. 1

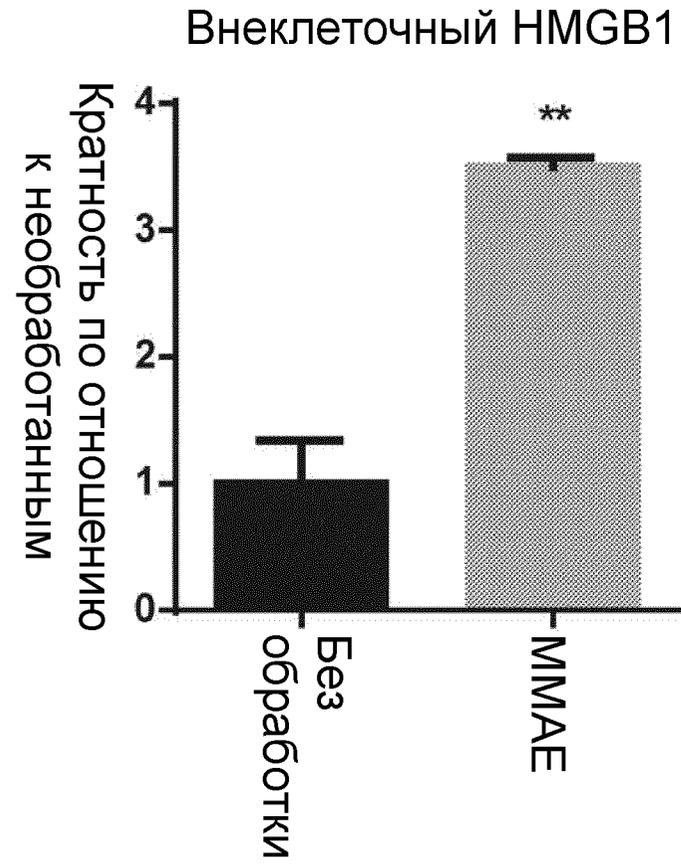




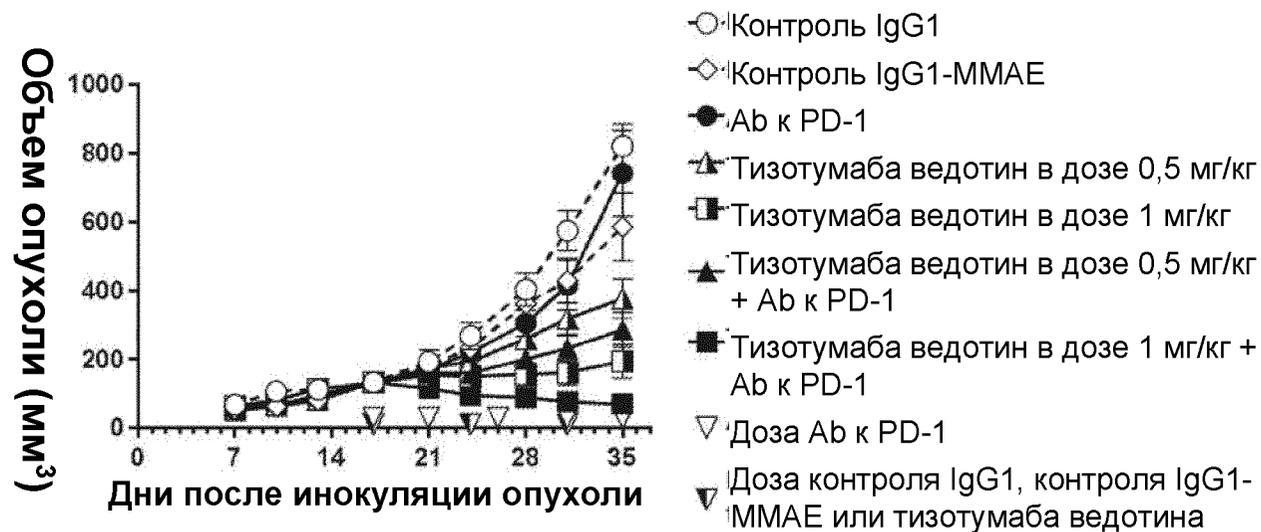
Фиг. 3А



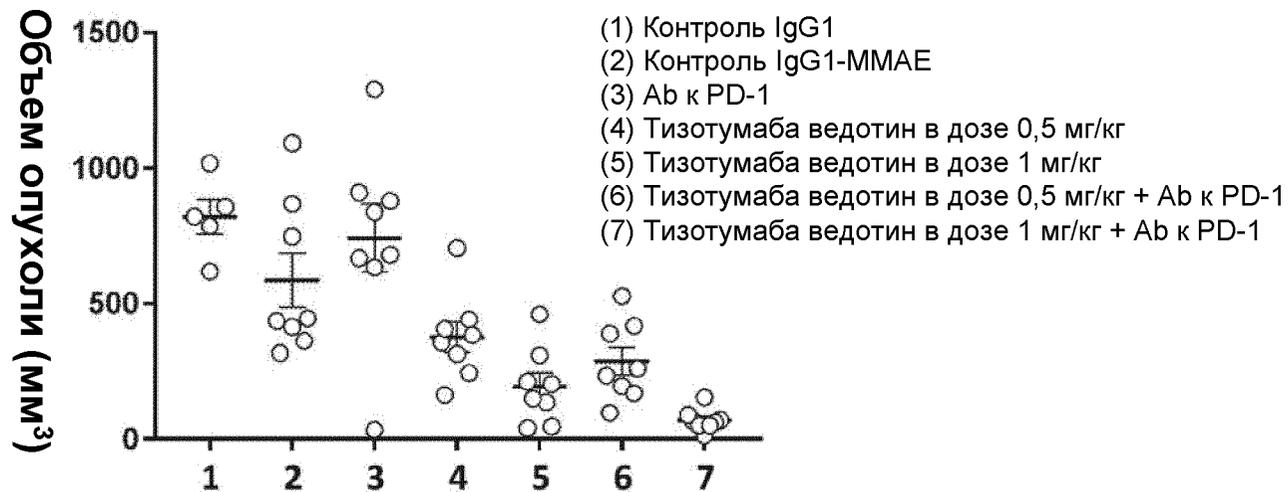
Фиг. 3В



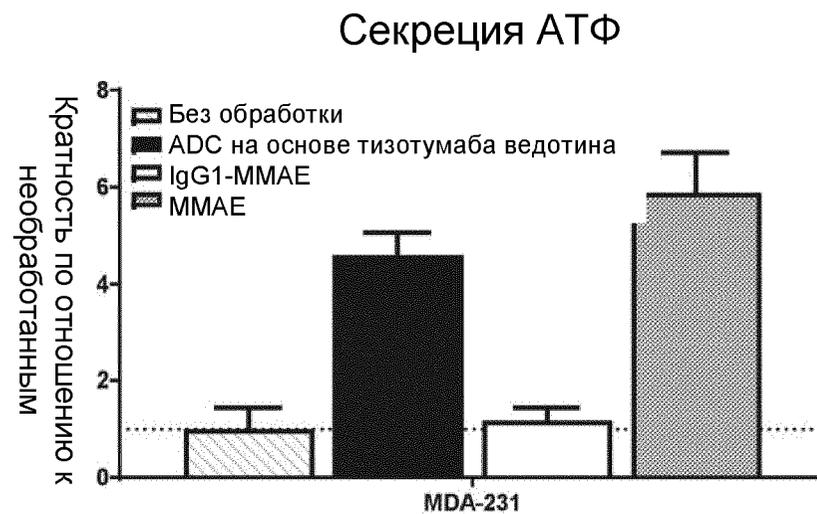
Фиг. 4А



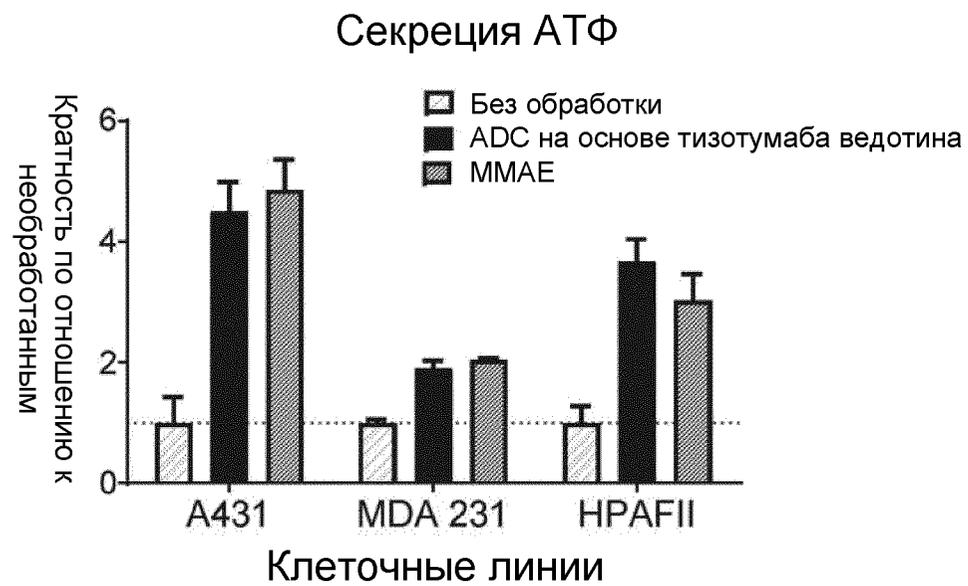
Фиг. 4В



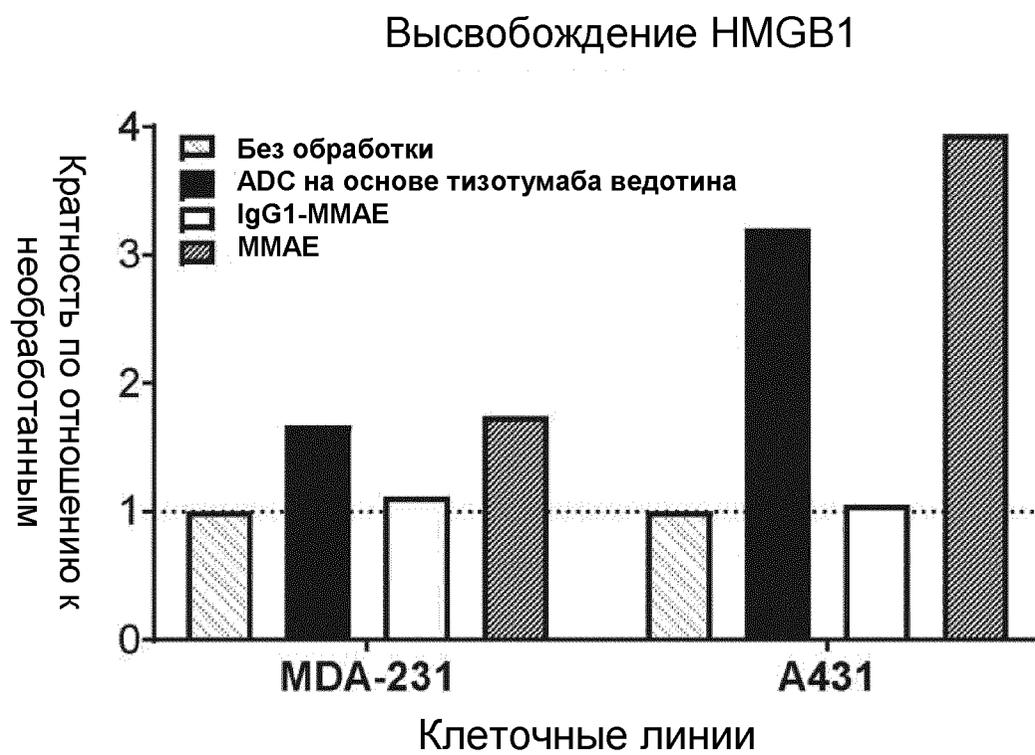
Фиг. 5А



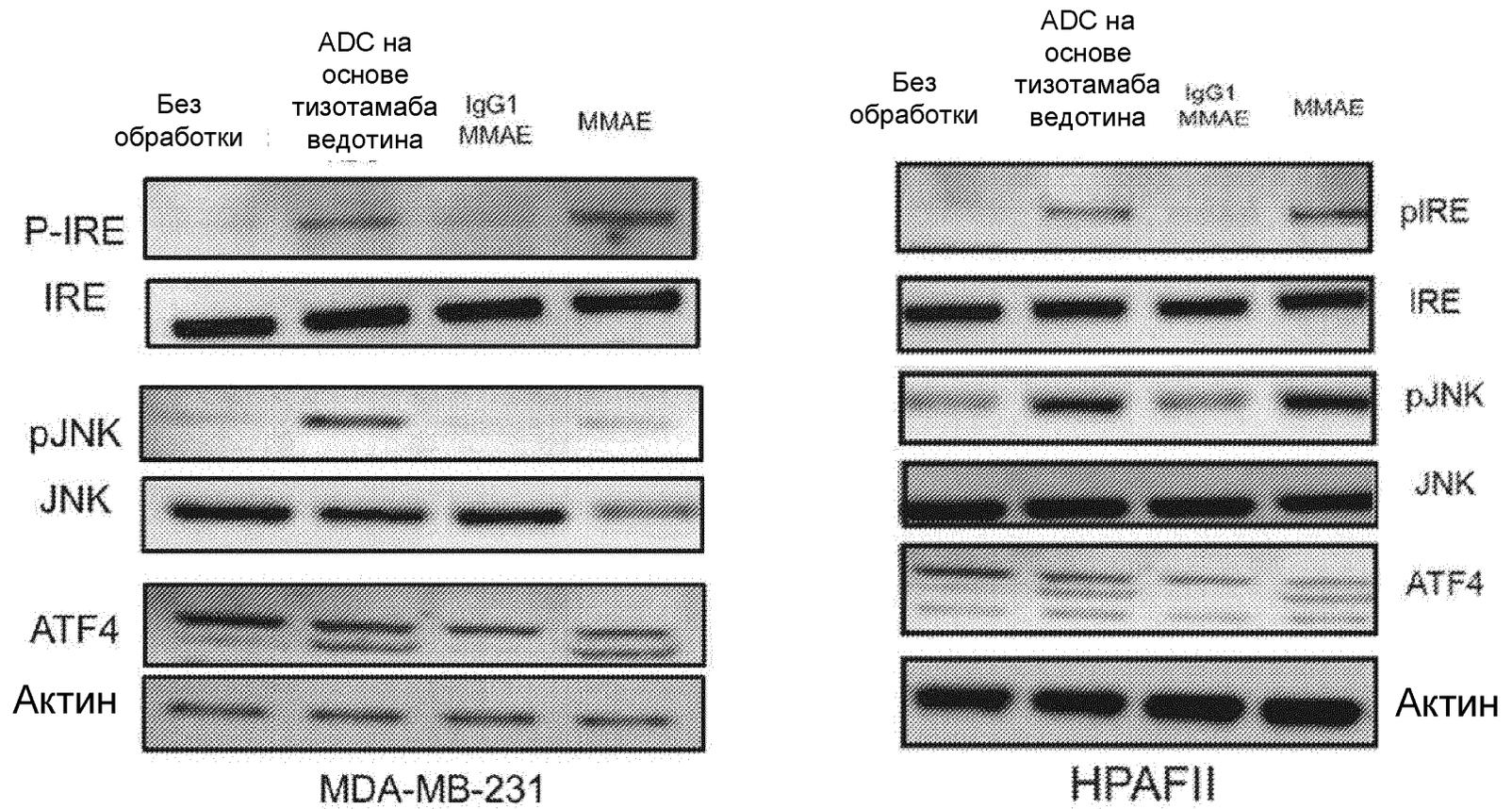
Фиг. 5В



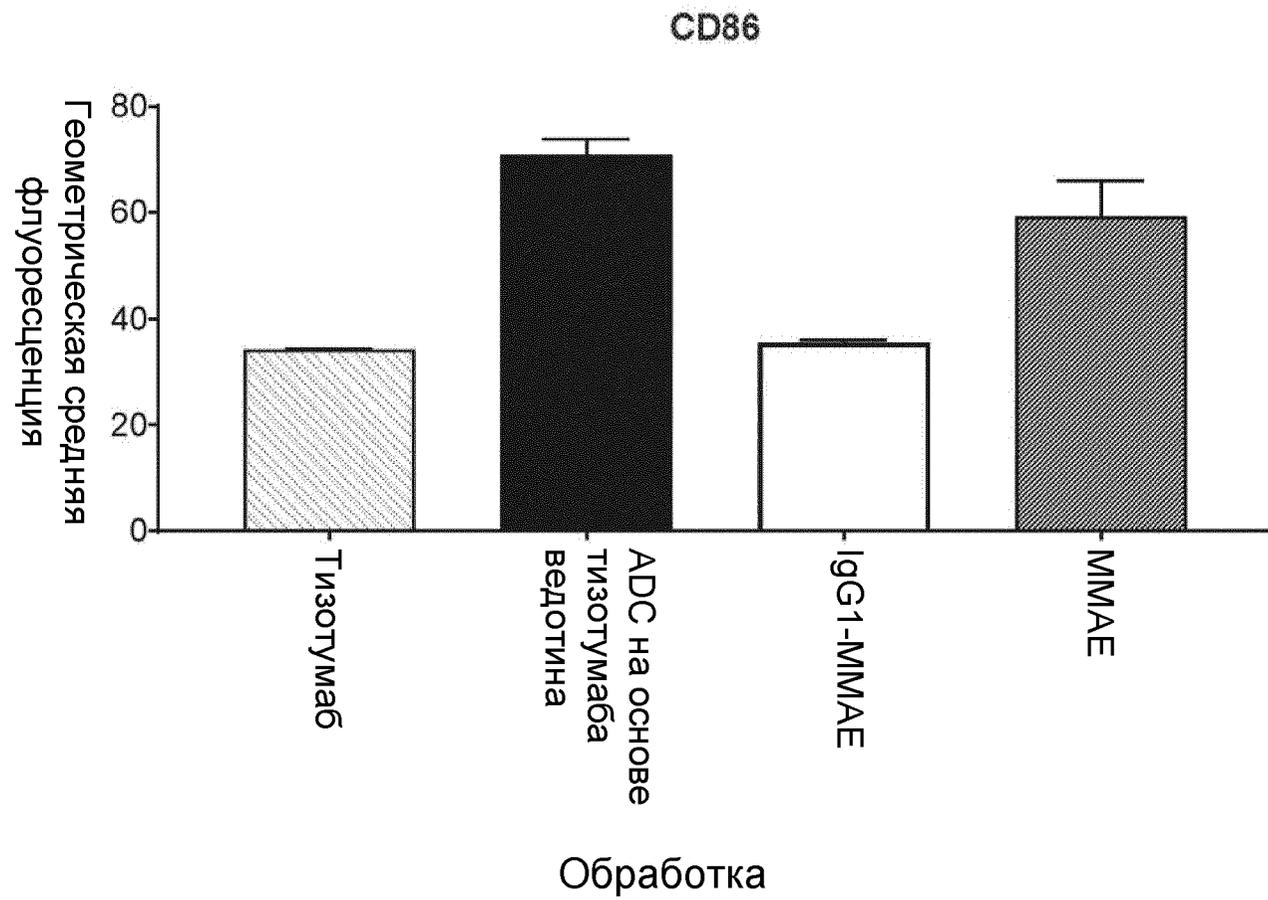
Фиг. 5С



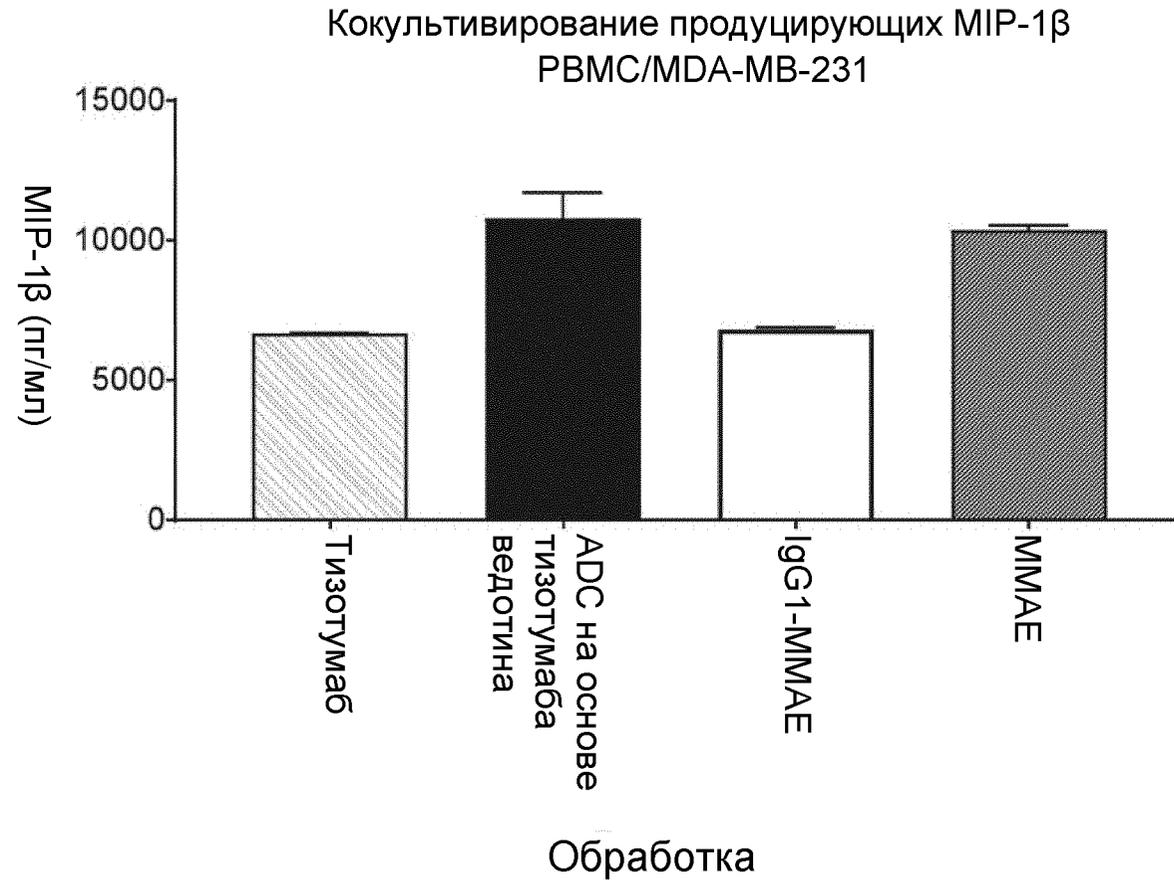
Фиг. 6



Фиг. 7А

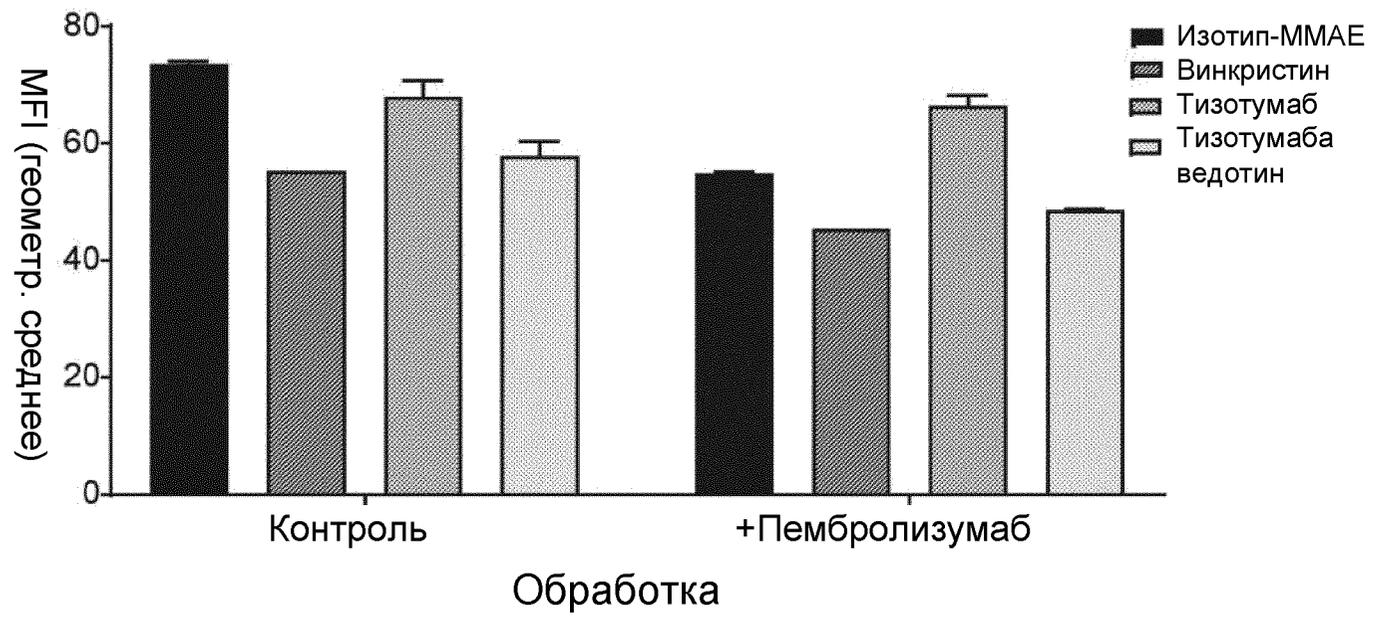


Фиг. 7В

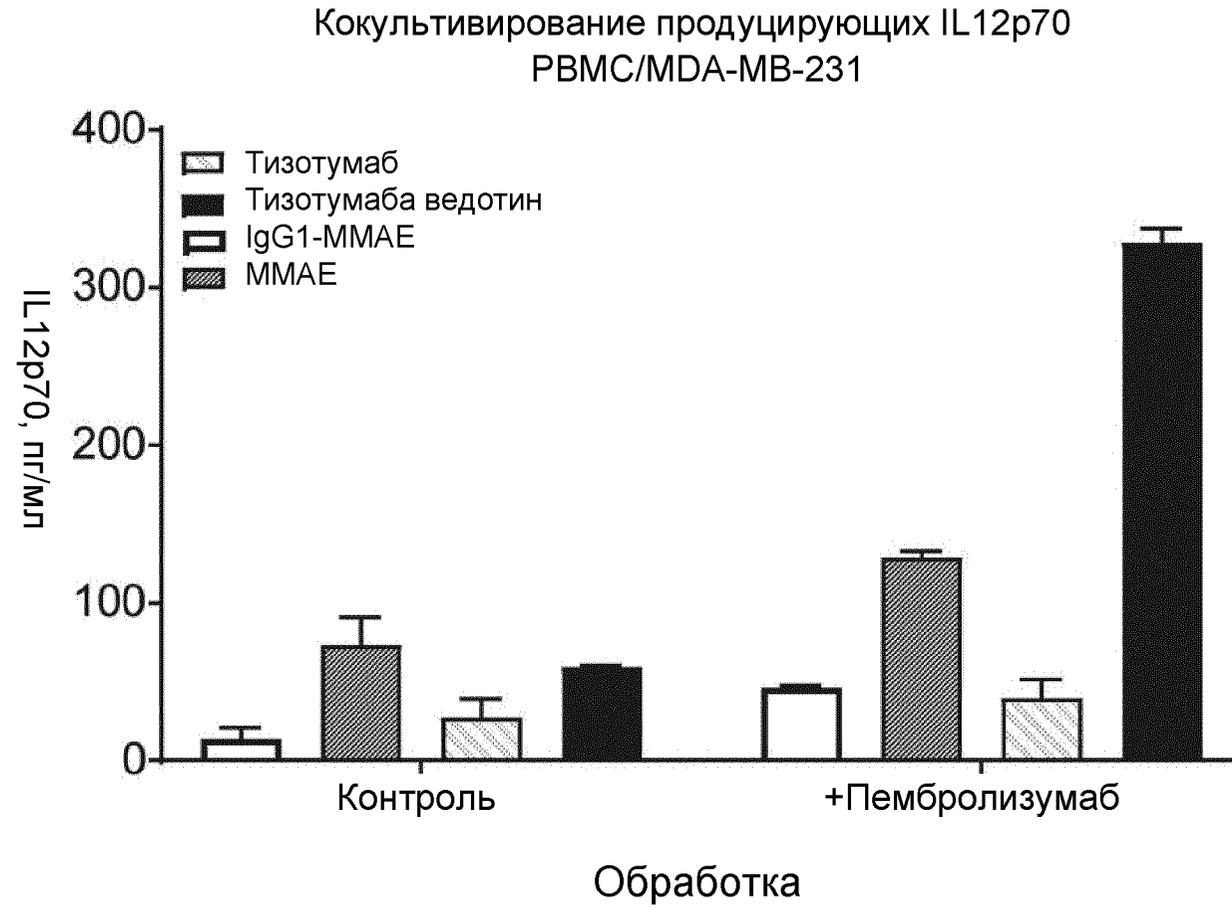


**Фиг. 8А**

Флуоресценция меченых CSFE  
Т-клеток (пролиферация)



**Фиг. 8В**



**Фиг. 8С**

Кокультивирование продуцирующих I IFN $\gamma$   
PBMC/MDA-MB-231

