

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293455 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.07

(51) Int. Cl. A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.29

(54) КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/045,448; 63/094,571

(32) 2020.06.29; 2020.10.21

(33) US

(86) PCT/EP2021/067855

(87) WO 2022/002940 2022.01.06

(71) Заявитель:
ГЕНМАБ А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Рангвала Решма А. (US)

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

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

202293455

A1

A1

202293455

КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОМУ ФАКТОРУ И ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

[0001] Настоящее изобретение относится к конъюгатам антитела к тканевому фактору (TF) (анти-TF антитело) и лекарственного средства и способам их применения для лечения рака, такого как распространенный рак шейки матки.

Предоставление перечня последовательностей в виде текстового файла ASCII

[0002] Содержание следующего представления в виде текстового файла ASCII полностью включено в настоящий документ посредством ссылки: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (имя файла: 761682003640SEQLIST.TXT, дата создания: 23 июня 2021, размер: 12 КБ).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Тканевый фактор (TF), также называемый тромбопластином, фактором III или CD142, представляет собой трансмембранный гликопротеин, который функционирует в пути свертывания крови в нормальных физиологических условиях. См. Lwaleed et al., 2007, *Biol. Res. Nurs.*, 9:97-107. TF необходим 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 как высокоаффинный рецептор фактора свертывания крови VII (FVII), сериновой протеазы. Образовавшийся комплекс обеспечивает каталитическое событие, ответственное за инициацию протеазных каскадов свертывания крови путем специфического ограниченного протеолиза. В отличие от других кофакторов этих протеазных каскадов, которые циркулируют как нефункциональные предшественники, TF является мощным инициатором, который полностью функционален при экспрессии на клеточных поверхностях. В онкогенезе TF играет роль в ассоциированном с опухолью ангиогенезе, прогрессировании и метастазировании. См. Anand et al., 2012, *Thromb. Res.*, 129 Suppl 1:S46-9 и Foster et al., 2006, *Clin. Chim. Acta.*, 364:12-21. Экспрессия TF связана с плохими клиническими исходами при солидных опухолях, и TF в

высокой степени экспрессируется при раке шейки матки (см. Zhao et al., 2018, *Exp. Ther. Med.*, 16:4075-81).

[0004] Рак шейки матки является четвертой по распространенности и четвертой по значимости причиной смертности женщин от рака во всем мире. Пациентки с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (r/mCC) имеют неблагоприятный прогноз, а у женщин с диагностированным метастатическим заболеванием 5-ти летняя выживаемость составляет только 17%. Двухкомпонентная химиотерапия (паклитаксел-платина или паклитаксел-топотекан) в комбинации с бевацизумабом, если она подходит, является существующим в настоящее время стандартом лечения (SOC) первой линии (1L) для пациентов с r/mCC. См. Tewari et al., 2014, *N. Engl. J. Med.*, 370:734-43. Однако у большинства пациентов после лечения 1L возникает рецидив, и в настоящее время не установлено SOC для лечения второй линии или последующего (2L+). До введения двухкомпонентной химиотерапии плюс бевацизумаб при лечении 1L (см. Miller et al., 2008, *Gynecol. Oncol.*, 110:65-70), существующие варианты лечения 2L+ (т.е. однокомпонентная химиотерапия, бевацизумаб) продемонстрировали частоту ответов от 4,5% до 15% и медиану выживаемости <8 месяцев. Данные о результатах лечения 2L+ после существующего в настоящее время SOC 1L ограничены. Исследования в одном учреждении показали низкую частоту ответа $\leq 6\%$ для лечения 2L и около 3% для лечения третьей линии (3L). См. McLachlan et al., 2017, *Clin Oncol (R. Coll. Radiol.)*, 28:153-60. В 2018 г. пембролизумаб (антитело против запрограммированной смерти 1) получил ускоренное одобрение в США для лечения 2L+ у пациентов с r/mCC, положительных в отношении лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) (суммарная положительная оценка $\geq 1\%$). Частота объективного ответа (ORR) пембролизумаба составляла 14% при этом лечении, где 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 плоскоклеточную гистологию (92%) (*Id.*), и поэтому мало сведений об эффективности пембролизумаба у пациентов с неплоскоклеточной гистологией. У большинства пациентов второй линии (и последующих) с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки лечение пембролизумабом не оказало эффект. Эти данные подчеркивают существующую в настоящее время потребность в более эффективных способах лечения, которые обеспечивают клинические преимущества для более широкой популяции пациентов с r/mCC, ранее

получавших двухкомпонентную химиотерапию с бевацизумабом или без него и без ограничения экспрессией биомаркеров.

[0005] Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, предоставляя высокоспецифичные и эффективные конъюгаты анти-TF антитела и лекарственного средства, в частности для применения для лечения рака шейки матки.

[0006] Все ссылочные источники, цитируемые в настоящем документе, включая патентные заявки, патентные публикации и научную литературу, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы каждый отдельный ссылочный источник был конкретно и отдельно указан для включения посредством ссылки.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0007] Настоящее изобретение относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение:

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

[0008] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым

вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение:

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

[0009] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение:

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

[0010] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 1. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение:

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

[0011] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3

недели, где возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение:

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

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из вышеуказанных способов или вариантов осуществления, частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0013] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0014] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3

недели, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0015] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования

заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0016] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования

заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

[0017] Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую

выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из вышеуказанных способов или вариантов осуществления, субъект ранее получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания в ходе или после лечения:

- a) паклитакселом и цисплатином,
 - b) паклитакселом и карбоплатином,
 - c) паклитакселом и топотеканом,
 - d) бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином,
 - e) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или
 - f) бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.
- Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий или метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал

лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал рецидив после лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал развитие заболевания в ходе лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, наб-паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом для радикального лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение включает радиотерапию и/или экзентерацию. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее подвергался облучению почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не подвергался облучению почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал одну линию предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал две линии предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не показал ответ на предшествующую системную терапию. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения предшествующей системной терапией. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4, такой как метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления путь введения конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным. Согласно некоторым вариантам

осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показывает одно или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показывает одно или более нежелательных явлений и дозу конъюгата антитела и лекарственного средства снижают после одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу снижают от 2,0 мг/кг до 1,3 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления дозу снижают от 1,3 мг/кг до 0,9 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются анемия, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия или общее ухудшение физического здоровья. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются нежелательное явление степени 3 или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются тяжелое нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительным средством являются не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии. Согласно некоторым вариантам

осуществления субъектом является человек. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

[0019] Настоящее изобретение также относится к конъюгату антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для применения в любом из способов или вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе.

[0020] Настоящее изобретение также относится к применению конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для получения лекарственного средства для применения в любом из способов или вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе.

Краткое описание чертежей

[0021] На **фиг. 1** приведена диаграмма, показывающая механизм действия (MOA) конъюгата антитела и лекарственного средства тизотумаб ведотина.

[0022] На **фиг. 2** приведена диаграмма, показывающая дизайн исследования фазы II для лечения тизотумаб ведотином пациентов с ранее подвергавшемся лечению, рецидивирующим или метастатическим раком, которые получали по меньшей мере одну линию предшествующей системной терапии. ^a указывает на инфузию тизотумаб ведотина 2,0 мг/кг в день 1 каждого цикла до прогрессирования заболевания. Каждый цикл лечения составлял 3 недели (Q3W). ^b указывает на КТ или МРТ каждые 6 недель (± 7 дней) в течение первых 30 недель лечения и каждые 12 недель (± 7 дней) после этого, независимо от задержки лечения.

[0023] На **фиг. 3** приведена схема процесса в отношении пациента и расположение исследования Фазы II.

[0024] На **фиг. 4** приведена диаграмма, показывающая ответ целевого поражения у каждого субъекта. Столбцы указывают наилучшее изменение в процентах размера поражения относительно исходного уровня для каждого субъекта.

[0025] На **фиг. 5** приведена диаграмма, показывающая процент субъектов, сохраняющих ответ, с течением времени.

[0026] На **фиг. 6** приведена диаграмма, показывающая процент субъектов, показывающих выживаемость без прогрессирования заболевания, с течением времени.

[0027] На **фиг. 7** приведена диаграмма, показывающая процент выживания субъекта с течением времени.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

I. Определения

[0028] Для лучшего понимания настоящего изобретения далее приведены определения некоторых терминов. В контексте настоящего изобретения, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения раскрыты во всей заявке.

[0029] В контексте настоящего изобретения термин «и/или» следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе или один без другого. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В» в настоящем документе, подразумевает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В, и С, А, В или С, А или С, А или В, В или С, А и С, А и В, В и С, А (отдельно), В (отдельно) и С (отдельно).

[0030] Понятно, что аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, включают «содержащие», «состоящие из» и «по существу состоящие из» аспектов и вариантов осуществления.

[0031] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Например, the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press, The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press, и the Oxford Dictionary Of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press предоставляют специалисту общий словарь многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

[0032] Единицы, префиксы и символы обозначаются в форме, принятой метрической системой единиц измерения (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Представленные в настоящем документе заголовки не являются ограничениями различных аспектов раскрытия, которые могут быть получены путем ссылки на описание в целом. Соответственно, термины, определенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание в целом.

[0033] Термины «тканевый фактор», «TF», «CD142», «антиген тканевого фактора», «антиген TF» и «антиген CD142» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и, если не указано иное, включают любые варианты, изоформы и видовые гомологи человеческого тканевого фактора, которые естественным образом экспрессируются клетками или экспрессируются клетками, трансфицированными геном тканевого фактора. Тканевым фактором может быть последовательность с номером доступа в Genbank NP_001984.

[0034] 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 хорошо изучена. См., например, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Кратко, каждая тяжелая цепь обычно состоит из вариабельной области тяжелой цепи (обозначаемой в настоящем документе как 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 вариабельной области легкой цепи (обозначаемой в настоящем документе как 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 быть изотипа κ (каппа) или λ (лямбда). Термины «константный домен» и «константная область» используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Иммуноглобулин может происходить из любого широко известного изотипа, включая без ограничения IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают без ограничения IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека. «Изотип» относится к классу или подклассу антител (*например*, IgM или IgG1), которые кодируются генами константной области тяжелой цепи.

[0035] 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 называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями,

называемыми каркасными областями (FR). Термины «определяющие комплементарность области» и «CDR», синонимичные «гипервариабельным областям» или «HVR», известны в данной области и относятся к несмежным аминокислотным последовательностям в переменных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. Как правило, имеется три CDR в каждой переменной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой переменной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). В данной области техники известно, что «каркасные области» и «FR» относятся к не-CDR частям переменных областей тяжелой и легкой цепей. Как правило, имеется четыре FR в каждой полноразмерной переменной области тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой полноразмерной переменной области легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3, и FR-L4). В каждой V_H и V_L , три CDR и четыре FR обычно располагаются от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (см. также Chothia и Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

[0036] В контексте настоящего изобретения термин «антитело» (Ab) относится к молекуле иммуноглобулина, фрагменту молекулы иммуноглобулина или производному любого из них, которые обладают способностью специфически связываться с антигеном в типичных физиологических условиях с период полувыведения значительного периода времени, как например, по меньшей мере около 30 мин, по меньшей мере около 45 мин, по меньшей мере около один час (ч), по меньшей мере около два часа, по меньшей мере около четыре часа, по меньшей мере около восемь часов, по меньшей мере около 12 часов (ч), около 24 часа или более, около 48 часов или более, около три, четыре, пять, шесть, семь или более дней и т.д., или любого другого релевантного функционально определенного периода (как например, время, достаточное для индукции, стимуляции, усиления и/или модулирования физиологического ответа, связанного со связыванием антитела с антигеном, и/или время, достаточное для того, чтобы антитело начало проявлять эффекторную активность). Переменные области тяжелой и легкой цепей молекулы иммуноглобулина содержат связывающий домен, взаимодействующий с антигеном. Константные области антител (Ab) могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (такие как эффекторные клетки) и компоненты системы комплемента, такие как C1q, первый компонент в классическом пути активации комплемента. Антитело также может быть биспецифическим антителом, диателом, мультиспецифическим антителом или подобной молекулой.

[0037] В контексте настоящего изобретения термин «моноклональное антитело» относится к препарату молекул антител, которые рекомбинантно продуцируются с одной первичной аминокислотной последовательностью. Композиция моноклонального антитела демонстрирует единственную специфичность связывания и аффинность к конкретному эпитопу. Соответственно, термин «человеческое моноклональное антитело» относится к антителам, проявляющим единственную специфичность связывания, которые имеют переменные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Моноклональные антитела человека могут генерироваться гибридомой, которая включает В-клетку, полученную из трансгенного или трансхромосомного животного, отличного от человека, такого как трансгенная мышь, имеющего геном, содержащий трансген тяжелой цепи человека и трансген легкой цепи, слитый с иммортализованной клеткой.

[0038] «Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител, обладающих другой антигенной специфичностью (*например*, выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, по существу не содержит антител, которые специфически связываются с антигенами, отличными от TF). Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с TF, может иметь перекрестную реактивность с другими антигенами, такими как молекулы TF из других видов. Кроме того, выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ. Согласно одному варианту осуществления выделенное антитело включает конъюгат антитела, присоединенный к другому агенту (*например*, низкомолекулярному лекарственному средству). Согласно некоторым вариантам осуществления выделенное анти-TF антитело включает конъюгат анти-TF антитела с низкомолекулярным лекарственным средством (*например*, MMAE или MMAF).

[0039] «Человеческое антитело» (HuMAb) относится к антителу, имеющему переменные области, в которых как FR, так и CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела согласно настоящему изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (*например*, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако

термин «человеческое антитело» в контексте настоящего изобретения не включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии других видов млекопитающих, таких как мыши, были привиты к человеческим каркасным последовательностям. Термины «человеческие антитела» и «полностью человеческие антитела» используются как синонимы.

[0040] В контексте настоящего изобретения термин «гуманизированное антитело» относится к генетически сконструированному нечеловеческому антителу, которое содержит константные домены человеческого антитела и нечеловеческие переменные домены, модифицированные таким образом, что имеют высокий уровень гомологии последовательностей с человеческими переменными доменами. Это может быть достигнуто путем прививки шести комплементарно-определяющих областей (CDR) нечеловеческого антитела, 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 родительского антитела, может потребоваться замещение каркасных остатков из родительского антитела (*т.е.* нечеловеческого антитела) в человеческие каркасные области (обратные мутации). Моделирование структурной гомологии может помочь идентифицировать аминокислотные остатки в каркасных областях, которые важны для связывающих свойств антитела. Таким образом, гуманизированное антитело может содержать нечеловеческие последовательности CDR, первичные человеческие каркасные области, необязательно содержащие одну или более обратных мутаций аминокислот в нечеловеческую 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 являются обратными мутациями.

[0041] В контексте настоящего изобретения термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором переменная область происходит из нечеловеческого вида (*например*, происходит из грызунов), а константная область происходит из другого вида, такого как человек. Химерные антитела могут быть получены с помощью инженерии антител. «Инженерия антител» является общим термином для различных видов модификаций антител, и этот способ хорошо известен специалистам в данной области техники. В частности, химерное антитело может быть получено с использованием стандартных способов 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 быть генетически или ферментативно сконструированным рекомбинантным антителом. Специалисту в данной области техники известно как получить химерное антитело, и, таким образом, получение химерного антитела согласно настоящему изобретению может быть осуществлено способами, отличными от описанных в настоящем документе. Химерные моноклональные антитела для терапевтического применения разрабатывают со снижением иммуногенности антител. Как правило, они могут содержать нечеловеческие (*например*, мышьиные) переменные области, которые являются специфическими в отношении представляющего интерес антигена, 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.

[0042] «Анти-антиген антитело» относится к антителу, которое связывается с антигеном. Например, анти-TF антитело представляет собой антитело, которое связывается с антигеном TF. В другом примере анти-VEGF антитело представляет собой антитело, которое связывается с антигеном VEGF.

[0043] «Антигенсвязывающая часть» или «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или более 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')₂, диатела, линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител (*например*, scFv) и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папаином дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых Fab-фрагментами, каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный фрагмент «Fc», название которого отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает фрагмент F(ab')₂, который имеет два антигенсвязывающих сайта и все еще способен связывать антиген.

[0044] «Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к эталонной полипептидной последовательности определяется как процент аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в эталонной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения

гэпов, если необходимо, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процентной идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с использованием 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, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, % идентичности последовательности данной аминокислотной последовательности А к, с или против данной аминокислотной последовательности В (которую можно альтернативно сформулировать как заданную аминокислотную последовательность А, которая имеет или содержит определенный % идентичности последовательности к, с или против данной аминокислотной последовательности В) рассчитывается следующим образом:

дробь X/Y , умноженная на 100

где X представляет собой количество аминокислотных остатков, признанных идентичными совпадениями по последовательности в выравнивании А и В этой программы, 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 к В не будет равен % идентичности последовательности В к А.

[0045] В контексте настоящего изобретения термины «связывание», «связывает» или «специфически связывает» в контексте связывания антитела с предварительно определенным антигеном обычно означают связывание с аффинностью, соответствующей K_D около 10^{-6} М или менее, *например*, 10^{-7} М или менее, как *например*, около 10^{-8} М или менее, как *например*, около 10^{-9} М или менее, около 10^{-10} М или менее или около 10^{-11} М или даже менее при определении, *например*, с помощью методики бислойной интерферометрии (BLI) на устройстве Octet HTX с использованием антитела в качестве лиганда и антигена в качестве аналита, где антитело связывается с заданным антигеном с аффинностью, соответствующей K_D , которая по меньшей мере в десять раз ниже, как *например*, по меньшей мере 100 раз ниже, *например*, по меньшей мере в 1000 раз ниже, как *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, казеин), отличным от заданного 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 с антигеном ниже, чем K_D связывания со неспецифическим антигеном, может быть по меньшей мере 10000 раз (то есть антитело является высокоспецифичным).

[0046] В контексте настоящего изобретения термин « K_D » (M) относится к константе равновесия при диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. В контексте настоящего изобретения аффинность и K_D обратно пропорциональны, то есть более высокая аффинность предназначена для ссылки на более низкую K_D , а более низкая аффинность предназначена для ссылки на более высокую K_D .

[0047] В контексте настоящего изобретения термин « k_d » (s^{-1}) относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Упомянутое значение также упоминается как значение k_{off} .

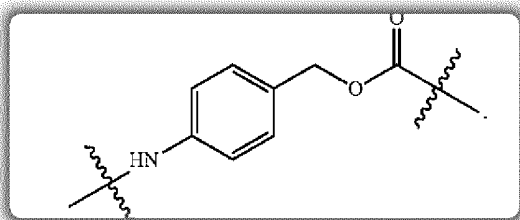
[0048] В контексте настоящего изобретения термин « k_a » ($M^{-1} \times s^{-1}$) относится к константе скорости ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген.

[0049] В контексте настоящего изобретения термин " K_A " (M^{-1}) относится к константе равновесия ассоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген и получена путем деления k_a на k_d .

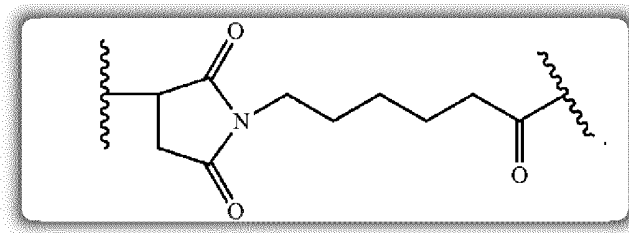
[0050] В контексте настоящего изобретения термин «ADC» относится к конъюгату антитела и лекарственного средства, который в контексте настоящего изобретения относится к анти-TF антителу, которое связано с другим фрагментом (например, MMAE или MMAF), как описано в настоящей заявке.

[0051] Аббревиатуры «vc» и «val-cit» относятся к дипептиду валин-цитруллин.

[0052] Аббревиатура «PAB» относится к саморасщепляющемуся спейсеру:



[0053] Аббревиатура «MC» относится к удлинителю малеимидкапроилу:



[0054] Термин «Ab-МС-vc-РАВ-ММАЕ» относится к антителу, конъюгированному с лекарственным средством ММАЕ через линкер МС-vc-РАВ.

[0055] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. Можно сказать, что после метастазирования дистальные опухоли «происходят из» опухоли до метастазирования. Например, «опухоль, происходящая из» рака шейки матки, относится к опухоли, которая является результатом метастазирования рака шейки матки.

[0056] «Лечение» или «терапия» субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, осуществляемого на субъекте, или к введению активного агента субъекту с целью обратить вспять, облегчить, улучшить, ингибировать, замедлить или предотвратить начало, прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения, состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание представляет собой рак.

[0057] «Субъект» включает любого человека или животное, отличное от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает без ограничения позвоночных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0058] «Эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество», или «терапевтически эффективная доза» относятся к количеству, эффективному при дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Такие желаемые терапевтические результаты включают защиту субъекта от начала заболевания или стимуляцию регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение

тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращение нарушений или инвалидности вследствие заболевания. Способность терапевтического средства способствовать регрессу заболевания можно оценить с помощью различных способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, на людях в ходе клинических испытаний, на животных модельных системах, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*. Терапевтически эффективное количество конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и масса тела индивидуума, а также от способности конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства вызывать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

[0059] Терапевтически эффективное количество лекарственного средства (*например*, конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства) включает «профилактически эффективное количество», которое представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при введении отдельно или в комбинации с противораковым средством субъекту с риском развития рака (*например*, субъект, имеющий предраковое состояние) или страдающему рецидивом рака, ингибирует развитие или рецидив рака. Согласно некоторым вариантам осуществления профилактически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. «Ингибирование» развития или рецидива рака означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива рака.

[0060] В контексте настоящего изобретения термин «субтерапевтическая доза» означает дозу терапевтического соединения (*например*, конъюгата антитела и лекарственного средства), которая ниже обычной или типичной дозы терапевтического соединения при введении отдельно для лечения гиперпролиферативного заболевания (*например*, рака).

[0061] В качестве примера, «противораковое средство» способствует регрессии рака у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства способствует регрессии рака вплоть до полного устранения рака. «Содействие регрессии рака» означает, что введение эффективного количества лекарственного средства отдельно или в комбинации с противораковым средством

приводит к уменьшению роста или размера опухоли, некрозу опухоли, снижению тяжести по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению ухудшения или инвалидности из-за заболевания. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают 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 уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятные эффекты), возникающим в результате введения лекарственного средства.

[0062] «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. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивый ответ имеет продолжительность по меньшей мере такую же, как продолжительность лечения, по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0 раза больше продолжительности лечения.

[0063] В контексте настоящего изобретения «полный ответ» или «CR» относится к исчезновению всех поражений-мишеней, «частичный ответ» или «PR» относится к уменьшению по меньшей мере на 30% суммы самых длинных диаметров (SLD) поражений-мишеней, принимая в качестве эталона исходный SLD, и «стабильное заболевание» или «SD» не относится ни к достаточному уменьшению поражений-мишеней, чтобы квалифицировать их как PR, ни к достаточному увеличению, чтобы квалифицировать как «прогрессирующее заболевание» или «PD», принимая в качестве эталона наименьший SLD с момента начала лечения.

[0064] В контексте настоящего изобретения «выживаемость без прогрессирования» или «PFS» относится к продолжительности времени в ходе и после лечения, в течение которого заболевание, подлежащее лечению (например, рак), не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может включать количество времени, в течение которого у пациентов наблюдается полный или частичный ответ, а также количество времени, в течение которого у пациентов наблюдается стабильное заболевание.

[0065] В контексте настоящего изобретения «частота объективного ответа» или «ORR» относится к сумме частоты полного ответа (CR) и частоты частичного ответа (PR).

[0066] В контексте настоящего изобретения «общая выживаемость» или «OS» относится к проценту индивидуумов в группе, которые, вероятно, будут живы после определенного периода времени.

[0067] Термин «доза на основе массы тела», как упоминается в настоящем документе, означает, что доза, вводимая пациенту, рассчитывается на основе массы тела пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 2 мг/кг конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства, можно рассчитать и использовать соответствующее количество конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства (*m.e.*, 120 мг) для введения.

[0068] Использование термина «фиксированная доза» применительно к способам и дозам согласно настоящему изобретению означает дозу, которую вводят пациенту независимо от массы или площади поверхности тела (BSA) пациента. Таким образом, фиксированная доза представлена не в виде дозы в мг/кг, а скорее в виде абсолютного количества агента (*например*, конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства). Например, индивидуум с массой тела 60 кг и индивидуум с массой тела 100 кг получают одинаковую дозу конъюгата антитела и лекарственного средства (*например*, 240 мг конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства).

[0069] 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 им.

[0070] В контексте настоящего изобретения фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения согласно настоящему изобретению. Примеры солей включают без ограничения соли 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, фумарата, глюконата, глюкуроната, сахара, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната «мезилат», этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната, памоата (т.е. 4,4'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)), соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния) и соли аммония. Фармацевтически приемлемая соль может включать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд родительского соединения. Кроме

того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более чем один заряженный атом. Случаи, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, могут иметь несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

[0071] «Введение» относится к физическому введению терапевтического средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Иллюстративные пути введения конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии (*например*, внутривенной инфузии). В контексте настоящего изобретения фраза «парентеральное введение» означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, внутричерепную, внутригрудную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. Терапевтическое средство можно вводить непарентеральным путем или перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более длительных периодов времени.

[0072] Термины «исходный уровень» или «исходное значение», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или определению характеристики симптома перед введением терапии (например, конъюгата антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе) или в начале введения терапии. Исходное значение можно сравнить с эталонным значением, чтобы определить уменьшение или улучшение симптома заболевания, связанного с TF, рассматриваемого в настоящем документе (например, рака шейки матки). Термины «эталон» или «эталонное значение», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, могут относиться к измерению или определению характеристики симптома после введения терапии (например, конъюгата

антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе). Эталонное значение может быть измерено один или более раз в течение режима дозирования или цикла лечения или по завершении режима дозирования или цикла лечения. «Эталонное значение» может быть абсолютным значением, относительным значением, значением, которое имеет верхний и/или нижний предел, диапазоном значений, усредненным значением, медианным значением, средним значением или значением по сравнению с исходным значением.

[0073] Подобным образом, «исходное значение» может быть абсолютным значением, относительным значением, значением, которое имеет верхний и/или нижний предел, диапазоном значений, усредненным значением, медианным значением, средним значением или значением по сравнению с эталонным значением. Эталонное 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).

[0074] В контексте настоящего изобретения термин «монотерапия» означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства является единственным противораковым средством, вводимым субъекту в течение цикла лечения. Однако субъекту можно вводить другие терапевтические средства. Например, противовоспалительные средства или другие средства, вводимые субъекту, страдающему раком, для лечения симптомов, связанных с раком, но не самого основного рака, включая, например, воспаление, боль, потерю веса и общее недомогание, можно вводить в ходе периода монотерапии.

[0075] В контексте настоящего изобретения «нежелательное явление» (АЕ) представляет собой любой неблагоприятный и, как правило, непреднамеренный или нежелательный признак (включая аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, связанное с применением медикаментозного лечения. Медикаментозное лечение может иметь одно или более связанных АЕ, и каждое АЕ может иметь одинаковую или разную степень тяжести. Ссылка на способы, способные «изменять нежелательные явления», означает режим лечения, который снижает частоту и/или тяжесть одного или более АЕ, связанных с применением другого режима лечения.

[0076] В контексте настоящего изобретения «тяжелое нежелательное явление» или «SAE» представляет собой нежелательное явление, которое соответствует одному из следующих критериев:

- является смертельным или опасным для жизни (как используется в определении тяжелого нежелательного явления, «угрожающее жизни» относится к событию, при котором пациент находится в опасности смерти во время события, это не относится к явлению, которое гипотетически могло бы вызвать смерть, если бы оно было более тяжелым;

- приводит к стойкой или значительной инвалидности/нетрудоспособности;
- представляет собой врожденную аномалию/врожденный дефект;
- является значимым с медицинской точки зрения, т.е. определяется как событие, которое подвергает опасности пациента или может потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных выше исходов. При принятии решения о том, является ли АЕ «значимым с медицинской точки зрения», должны применяться медицинские и научные суждения;

- требует стационарной госпитализации или продления имеющейся госпитализации, за исключением следующего: 1) рутинное лечение или мониторинг основного заболевания, не связанного с каким-либо ухудшением состояния, 2) плановое или предварительно запланированное лечение ранее существовавшего состояния, не связанного с показанием для исследования и не ухудшающегося с момента подписания информированного согласия, а также социальные причины и краткосрочный уход при отсутствии ухудшения общего состояния больного.

[0077] Использование альтернативы (*например*, «или») следует понимать как означающую любую одну из альтернатив, обе или любую их комбинацию. В контексте настоящего изобретения единственное число следует понимать как относящийся к «одному или более» любого указанного или перечисленного компонента.

[0078] Термины «около» или «состоящий по существу из» относятся к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, который будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряют или определяют, *т.е.* ограничения системы измерения. Например, «около» или «состоящий по существу из» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, «около» или «состоящий по существу из» может означать диапазон до 20%. Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать значение, отличное на порядок, или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или составы,

если не указано иное, следует исходить из того, что значение «около» или «состоящий по существу из» находится в допустимом диапазоне ошибок для этого конкретного значения или состава.

[0079] Термины «один раз около каждую неделю», «один раз около каждые две недели», «один раз около каждые три недели» или любые другие подобные термины интервала дозирования, используемые в настоящем документе, означают приблизительные числа. «Один раз около каждую неделю» может включать каждые семь дней $\pm$ один день, *т.е.* каждые шесть дней - каждые восемь дней. «Один раз около каждые две недели» может включать каждые четырнадцать дней $\pm$ два дня, *т.е.* каждые двенадцать дней - каждые шестнадцать дней. «Один раз около каждые три недели» может включать каждые двадцать один день $\pm$ три дня, *т.е.* каждые восемнадцать дней - каждые двадцать четыре дня. Аналогичные приближения применимы, например, к одному разу около каждые четыре недели, одному разу около каждые пять недель, одному разу около каждые шесть недель и одному разу около каждые двенадцать недель. Согласно некоторым вариантам осуществления интервал дозирования один раз около каждые шесть недель или один раз около каждые двенадцать недель означает, что первую дозу можно вводить в любой день первой недели, а затем следующую дозу можно вводить в любой день шестой или двенадцатой недели, соответственно. Согласно другим вариантам осуществления, интервал дозирования один раз около каждые шесть недель или один раз около каждые двенадцать недель означает, что первую дозу вводят в определенный день первой недели (*например*, в понедельник), а затем вводят следующую дозу в тот же день (*т.е.* понедельник) шестой или двенадцатой недели, соответственно.

[0080] Как описано в настоящем документе, любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон отношений или диапазон целых чисел следует понимать как включающий значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, его доли (*например*, одну десятую и одну сотую целого числа), если не указано иное.

[0081] Различные аспекты раскрытия описаны более подробно в следующих подразделах.

II. Конъюгаты антитела и лекарственного средства

[0082] Настоящее изобретение относится к конъюгатам анти-TF антитела и лекарственного средства, которые полезны для лечения рака у субъекта. Согласно некоторым

вариантам осуществления раком является рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки (например, рак шейки матки стадии 3 или рак шейки матки 4 стадии или метастатический рак шейки матки). Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект страдает повторным, рецидивирующим и/или метастатическим раком шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Как описано в клиническом испытании фазы II в приведенном в настоящем документе примере, тизотумаб ведотин эффективен для лечения повторного, рецидивирующего и/или метастатического рака шейки матки. Ответы на лечение наблюдались в различных представляющих интерес подгруппах, включая гистологию рака, линию терапии, предшествующее лечение цисплатином и лучевой терапией, предшествующее лечение бевацизумабом в сочетании с двухкомпонентной химиотерапией и статус работоспособности по шкале ECOG. Неожиданно тизотумаб ведотин оказался эффективным для лечения пациентов, которые ранее получали лечение бевацизумабом, чего не было продемонстрировано для других видов лечения, таких как пембролизумаб. Тизотумаб ведотин также был эффективен при лечении как плоскоклеточного, так и неплоскоклеточного рака шейки матки, в то время как эффективность пембролизумаба при лечении неплоскоклеточного рака шейки матки не доказана. Кроме того, лечение тизотумаб ведотином привело к клинически значимому подтвержденному ORR согласно IRC 24% (CI: 15,9%-33,3%) у субъектов, ранее подвергавшихся лечению рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, где 7 субъектов достигли CR (6,9%). Ответы были стойкими, со средним значением DOR 8,3 месяцев [95% CI 4,3, NR]. Общая выживаемость составила 12,1 месяцев. Кроме того, по оценкам, 67% ответов на тизотумаб ведотин сохраняются в течение 6 месяцев. Результаты других монотерапевтических способов лечения рака шейки матки 2L+ представлены в следующей таблице:

Ссылка на исследо- вание	Введение	Число паци- ентов	ORR%* (95% CI)	CR	Меди- анная DOR (меся- цев)	Меди- анная PFS (меся- цев)	Меди- анная OS (меся- цев)

Alberts 2012	Наб-паклитаксел	35	28,6 (14,6 - 46,3)	0	6	5	9,4
Garcia 2007	Доцетаксел	23	8,7 (1,1 - 28,0)	0	4,7	3,8	7
Angioli 2007	Липосомальный доксорубицин	10	10 (0,3 - 44,5)	0	NR	NR	NR
Rose 2006	Липосомальный доксорубицин	27	11,1 (2,4 - 29,2)	0	2,9	3,2	8,9
Coronel 2009	Топотекан	18	0	0	NA	3,5	7
Fiorica 2009	Топотекан	25	0	0	NA	2,4 (BOR PD) 6,2 (BOR SD)	NR
Miller 2008	Пеметрексед	27	14,8 (4,2 - 33,7)	0	4,4	3,1	7,4
Schilder 2005	Гемцитабин	22	4,5 (0,1 - 22,8)	0	4,7	2,1	6,5
Schilder 2009	Эрлотиниб	25	0	0	NA	1,9	5,0
Monk 2009	Бевацизумаб	46	10,9 (3,6 - 23,6)	0	6,2	3,4	7,3
Chung 2019	Пембролизумаб	98	12,2 (все) (6,5 - 20,4) 14,3 (n=77) (7,4 - 24,1) N=77: PD- L1+, предварит. лечение	3 (3,1 %)	не дости- гается	2,1 (все)	9,4 (все)

Verschraegen 1997	Иринотекан	42	21 (NR)	NR	3	NR	6,4
Bookman 2000	Топотекан	45	12,5 (NR)	NR	4,0	2,1	6,6
Muggia 2004	Винорелбин	44	13,7 (5,2-27,4)	NR	NR	NR	NR

NR = не сообщается, NA = не применимо

Процитированные источники: Alberts, et al., (2012) *Gynecol Oncol.* 127(3):451-5, Garcia, et al., (2007) *Am J Clin Oncol.* 30:428-31, Angioli et al., (2007) *Int J Gynecol Cancer* 17(1):88-93, Rose, et al. (2006) *Gynecol. Oncol.* 102(2):210-3, Coronel, et al. (2009) *Med Oncol.* 26(2):210-4, Fiorica, et al. (2009) *Gynecol Oncol.* 115(2):285-9, Schilder, et al., (2005) *Gynecol Oncol* 96:103-7, Schilder, et al. (2009) *Int J Gynecol Cancer* 19(5):929-33, Monk, et al., (2009) *J Clin Oncol.* 27:1069-1074, Chung, et al. (2019) *J. Clin. Oncol.* 37(17):1470-78, Verschraegen, et al., (1997) (2):625-31, Bookman, et al., (2000) *Gynecol Oncol.* 77:446-9, Muggia et al., (2004) *Gynecol Oncol.* 92:639-43.

А. Анти-TF антитело

[0083] В общем, анти-TF антитела согласно раскрытию связываются с TF, *например*, человеческим TF, и оказывают цитостатическое и цитотоксическое действие на злокачественные клетки, такие как клетки рака шейки матки. Анти-TF антитела согласно раскрытию предпочтительно являются моноклональными и могут представлять собой мультиспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, Fab-фрагменты, F(ab') фрагменты, фрагменты, продуцируемые библиотекой экспрессии Fab, и TF-связывающие фрагменты любого из вышеуказанных. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитела согласно раскрытию специфически связываются с TF. Молекулы иммуноглобулина согласно настоящему изобретению 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.

[0084] Согласно определенным вариантам осуществления согласно настоящему раскрытию анти-TF антитела представляют собой антигенсвязывающие фрагменты (*например*, человеческие антигенсвязывающие фрагменты), как описано в настоящем документе, и включают без ограничения Fab, Fab' и F(ab')₂, Fd, одноцепочечные Fv (scFv), одноцепочечные антитела, дисульфид-связанные Fv (sdFv) и фрагменты, содержащие либо V_L, либо V_H домен.

Антигенсвязывающие фрагменты, включая одноцепочечные антитела, могут содержать переменную (переменные) область (области) отдельно или в комбинации с полностью или частично из следующего: шарнирная область, домены CH1, CH2, CH3 и CL. Также настоящее изобретение охватывает антигенсвязывающие фрагменты, содержащие любую комбинацию переменной (переменных) области (областей) с шарнирной областью, доменами CH1, CH2, CH3 и CL. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитела или их антигенсвязывающие фрагменты являются человеческими, мышинными (*например*, мышинными и крысиными), ослиными, овечьими, кроличьими, козлиными, морской свинки, верблюжьими, лошадиными или куриными.

[0085] Анти-TF антитела согласно настоящему раскрытию могут быть описаны или указаны в терминах конкретных CDR, которые они содержат. Точные границы аминокислотной последовательности данной CDR или FR можно легко определить с использованием любой из ряда хорошо известных схем, включая схемы, описанные Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации «Chothia»), MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745.” (схема нумерации «Contact»), Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan,27(1):55-77 (схема нумерации «IMGT»), Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8,309(3):657-70, (схема нумерации «Aho»), и Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (схема нумерации «AbM»). Границы данной CDR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Согласно некоторым вариантам осуществления «CDR» или «определяющая комплементарность область» или отдельные специфические CDR (*например*, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) данного антитела или его области (*например*, его переменной области) следует понимать как охватывающие (или специфическую) CDR, как определено любой из вышеупомянутых схем. Например, когда указано, что конкретная CDR (*например*, CDR-H3) содержит аминокислотную последовательность соответствующей CDR в данной аминокислотной последовательности области V_H или V_L, понятно, что такая CDR имеет последовательность соответствующей CDR (*например*, CDR-H3) в переменной области, как

определено любой из вышеупомянутых схем. Может быть указана схема идентификации конкретной CDR или CDR, например, CDR, как определено способом Kabat, Chothia, AbM или IMGT.

[0086] Последовательности CDR анти-TF антител конъюгатов анти-TF антитела и лекарственного средства, раскрытых в настоящем документе, соответствуют схеме нумерации IMGT, как определено в Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

[0087] Согласно определенным вариантам осуществления антитела согласно настоящему раскрытию содержат одну или более CDR антитела 011. См. WO 2011/157741 и WO 2010/066803. Настоящее изобретение охватывает антитело или его производное, содержащие переменный домен тяжелой или легкой цепи, где указанный переменный домен содержит (a) набор из трех CDR, где указанный набор CDR происходит из моноклонального антитела 011, и (b) набор из четырех каркасных областей, где указанный набор каркасных областей отличается от набора каркасных областей в моноклональном антителе 011, и где указанное антитело или его производное связывается с TF. Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело представляет собой 011. Антитело 011 также известно как тизотумаб.

[0088] Согласно одному аспекту настоящее изобретение также относится к анти-TF антителам, которые конкурируют с тизотумабом за связывание с TF. Настоящее изобретение также относится к анти-TF антителам, которые связываются с тем же эпитопом, что и тизотумаб.

[0089] Согласно одному аспекту настоящее изобретение также относится к анти-TF антителу, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 последовательностей CDR тизотумаба.

[0090] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, содержащему переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, и/или где переменная область легкой цепи содержит (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, где CDR анти-TF антитела определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0091] Анти-TF антитело, описанное в настоящем документе, может содержать любую подходящую последовательность каркасного переменного домена при условии, что антитело сохраняет способность связывать TF (*например*, человеческий TF). В контексте настоящего изобретения каркасные области тяжелой цепи обозначены как «HC-FR1-FR4», а каркасные области легкой цепи обозначены как «LC-FR1-FR4». Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело содержит каркасную последовательность переменного домена тяжелой цепи согласно SEQ ID NO:9, 10, 11, и 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 и HC-FR4, соответственно). Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело содержит каркасную последовательность переменного домена легкой цепи согласно SEQ ID NO:13, 14, 15, и 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 и LC-FR4, соответственно).

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антител, описанных в настоящем документе, переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGD
YTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQGLVT
VSS (SEQ ID NO:7), и переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность

DIQMTQSPPSLSASAGDRVITTCRASQGISSLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYN SYPTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антител, описанных в настоящем документе, последовательности CDR тяжелой цепи содержат следующие:

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

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антител, описанных в настоящем документе, последовательности FR тяжелой цепи содержат следующие:

- a) HC-FR1 EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9),
- b) HC-FR2 MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10),
- c) HC-FR3 YITDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11),

и

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

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антител, описанных в настоящем документе, последовательности CDR легкой цепи содержат следующие:

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

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антител, описанных в настоящем документе, последовательности FR легкой цепи содержат следующие:

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

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, которое связывается с TF (*например*, человеческий TF), где антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где антитело содержит:

(a) переменный домен тяжелой цепи, содержащий:

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

(b) переменный домен легкой цепи, содержащий:

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

[0098] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, содержащему переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, или содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8. Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, содержащему переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 и содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, содержащему переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7. Согласно некоторым вариантам осуществления переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:7, содержит замены (*например*, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (*например*, человеческим TF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего 1 - 10 аминокислот были подвергнуты замене, вставке и/или делеции в SEQ ID NO:7. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (*например*, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (*т.е.* в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи согласно SEQ ID NO:7, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен тяжелой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-H1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, и (c) CDR-H3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к анти-TF антителу, содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8. Согласно некоторым вариантам осуществления переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8, содержит замены (*например*, консервативные замены), вставки или делеции относительно эталонной последовательности и сохраняет способность связываться с TF (*например*, человеческим TF). Согласно некоторым вариантам осуществления всего 1 - 10 аминокислот были подвергнуты замене, вставке и/или делеции в SEQ ID NO:8. Согласно некоторым вариантам осуществления замены, вставки или делеции (*например*, 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот) происходят в областях за пределами CDR (*т.е.* в FR). Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело содержит последовательность переменного домена легкой цепи согласно SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. Согласно конкретному варианту осуществления переменный домен легкой цепи содержит одну, две или три CDR, выбранные из: (a) CDR-L1, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5, и (c) CDR-L3, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело содержит переменный домен тяжелой цепи как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше, и переменный домен легкой цепи как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:7 и последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO:8, включая посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства содержит: i) CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и ii) CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, где CDR анти-TF антитела определены согласно схеме нумерации IMGT.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства содержит: i) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности последовательности с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности последовательности с вариабельной областью легкой цепи, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства содержит: i) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности последовательности с тяжелой цепью, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, и ii) аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности последовательности с легкой цепью, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18.

[0105] Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:17 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:18, включая посттрансляционные модификации этих последовательностей. Согласно одному варианту осуществления антитело содержит последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO:17 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO:18

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой моноклональное антитело.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления анти-TF антитело конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб, который также известен как антитело 011, как раскрыто в WO 2011/157741 и WO 2010/066803.

[0108] Анти-TF антитела согласно настоящему изобретению также могут быть описаны или указаны с точки зрения их аффинности связывания с TF (*например*, человеческим TF). Предпочтительная аффинность связывания включает аффинности с константой диссоциации или K_d менее 5×10^{-2} М, 10^{-2} М, 5×10^{-3} М, 10^{-3} М, 5×10^{-4} М, 10^{-4} М, 5×10^{-5} М, 10^{-5} М, 5×10^{-6} М, 10^{-6} М, 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М, 10^{-13} М, 5×10^{-14} М, 10^{-14} М, 5×10^{-15} М или 10^{-15} М.

[0109] Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, тяжелые цепи которых обозначены α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы γ и α далее подразделяются на подклассы, *например*, у людей происходит экспрессия следующих подклассов: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Антитела IgG1 могут существовать в виде нескольких полиморфных вариантов, называемых аллотипами (рассмотрено в Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7), любой из которых подходит для использования в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения. Обычными аллотипическими вариантами в человеческих популяциях являются те, которые обозначаются буквами a, f, n, z или их комбинациями. Согласно любому из вариантов осуществления настоящего изобретения антитело может содержать Fc-область тяжелой цепи, содержащую Fc-область IgG человека. Согласно другим вариантам осуществления Fc-область IgG человека содержит IgG1 человека.

[0110] Антитела также включают производные, которые модифицированы, *т.е.* путем ковалентного присоединения любого типа молекулы к антителу, так что ковалентное присоединение не препятствует связыванию антитела с TF или проявлению цитостатического или цитотоксического действия на клетки HD. Например, но без 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 известными способами, включая без ограничения, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. Кроме того, производное может содержать одну или более неклассических аминокислот.

<u>Область</u> <u>антитела</u>	<u>Аминокислотная последовательность</u>
CDR-H1	GFTFSNYA (SEQ ID NO:1)
CDR-H2	ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)
CDR-H3	ARSPWGYLDS (SEQ ID NO:3)
CDR-L1	QGISSR (SEQ ID NO:4)
CDR-L2	AAS (SEQ ID NO:5)
CDR-L3	QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)

Вариабельный домен тяжелой цепи (VH)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGDYTTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARSPWGY YLDSWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:7)
Вариабельный домен легкой цепи (VL)	DIQMTQSPPSL SASAGDRV TITCRASQGISSLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDF ATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
HC-FR1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9)
HC-FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10)
HC-FR3	YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)
HC-FR4	WGQGT LVTVSS (SEQ ID NO:12)
LC-FR1	DIQMTQSPPSL SASAGDRV TITCRAS (SEQ ID NO:13)
LC-FR2	LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14)
LC-FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)
LC-FR4	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)
Тяжелая цепь	EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGDYTTY TDSVKGRFTI SRDN SKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP WGY YLDSWGQ GT LVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVT VSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYP SDIAV EWESNGQPEN NYKTT PPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:17)
Легкая цепь	DIQMTQSPPS LSASAGDRV TITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTIS SLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLN NFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ

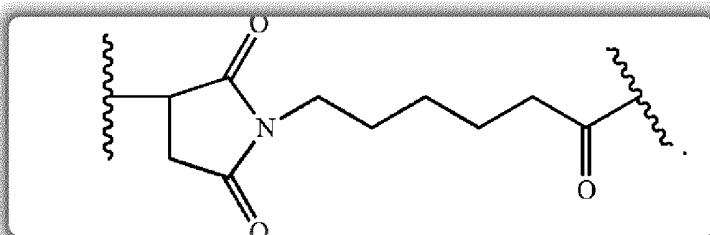
	ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:18)
--	---

В. Структура конъюгата антитела и лекарственного средства

[0111] Согласно некоторым аспектам конъюгаты анти-TF антитела и лекарственного средства, описанные в настоящем документе, содержат линкер между анти-TF антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой нерасщепляемый линкер. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый линкер.

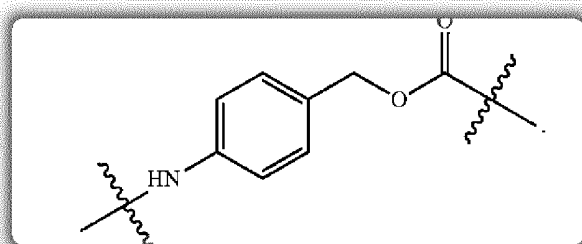
[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидкапроил (MC), дипептид валин-цитруллин (vc) и p-аминобензилкарбамат (PAB). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB-, где:

a) MC представляет собой:



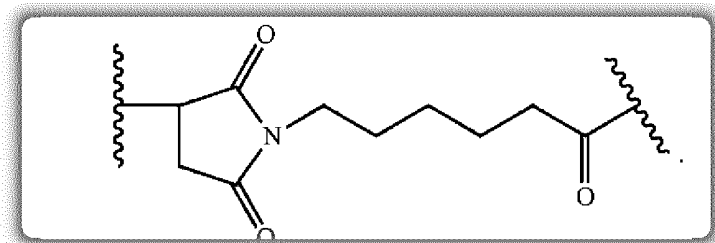
b) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

c) PAB представляет собой:



[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер, содержащий малеимидкапроил (МС). Согласно некоторым вариантам осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: МС-, где:

а) МС представляет собой:

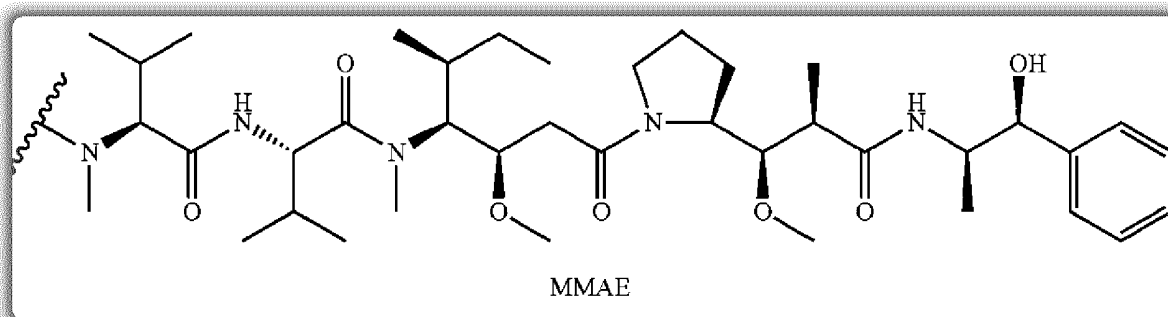


[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного или полного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем частичного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, полученным путем полного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0115] Согласно некоторым аспектам конъюгаты анти-TF антитела и лекарственного средства, описанные в настоящем документе, содержат линкер, как описано в настоящем документе, между анти-TF антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, как описано в настоящем документе, и цитостатическим или цитотоксическим лекарственным средством. Было показано, что ауристатин препятствует динамике микротрубочек, гидролизу GTP и ядерному и клеточному делению (см. Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) и обладают противораковой (см. патент США № 5663149) и противогрибковой активностью (см. Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965. Например, ауристатин Е можно вводить в реакцию с пара-ацетилбензойной кислотой или бензоилвалериановой кислотой с образованием АЕВ и АЕВВ, соответственно. Другие типичные производные ауристатина включают АРР, ММАF (монометилауристатин F) и ММАЕ (монометилауристатин Е). Подходящие ауристатины и аналоги, производные и пролекарства ауристатина, а также подходящие линкеры для конъюгации ауристатинов с

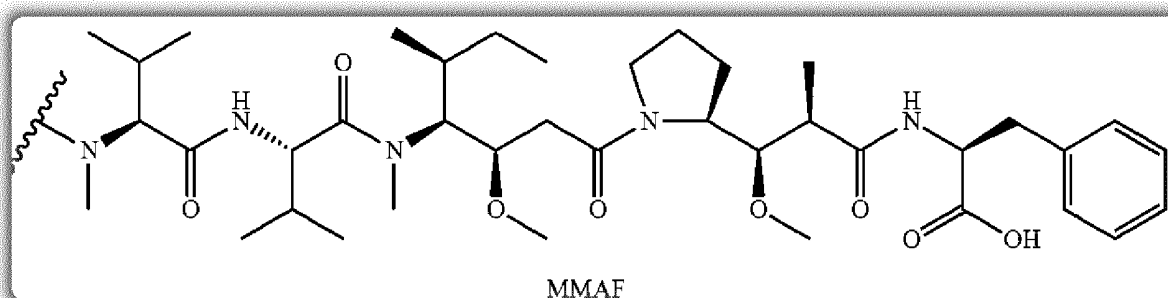
антителами описаны в, *например*, патенте США № 5635483, 5780588 и 6214345 и в публикациях международных заявок на выдачу патента WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 и WO205082023. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгатов анти-TF антитела и лекарственного средства, описанных в настоящем документе, цитостатическое или цитотоксическое лекарственное средство представляет собой ауристатин или его функциональный аналог (*например*, его функциональный пептид) или его функциональное производное. Согласно некоторым вариантам осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин или его функциональный аналог (*например*, его функциональный пептид) или его функциональное производное.

[0116] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE):



где волнистая линия показывает сайт присоединения линкера.

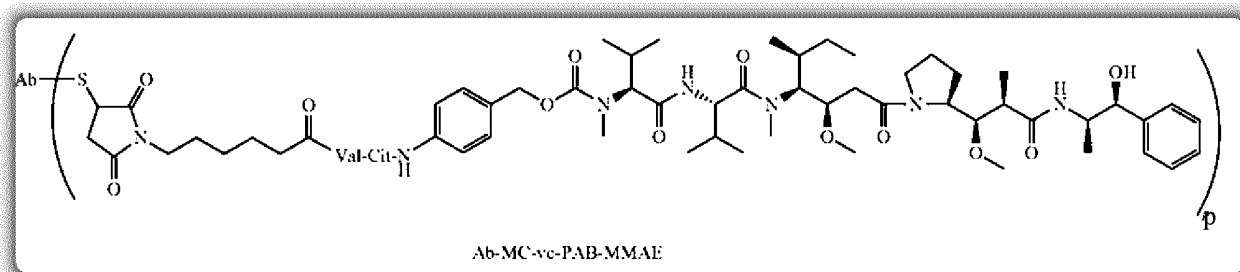
[0117] Согласно одному варианту осуществления ауристатин представляет собой монометилауристатин F (MMAF):



где волнистая линия показывает сайт присоединения линкера.

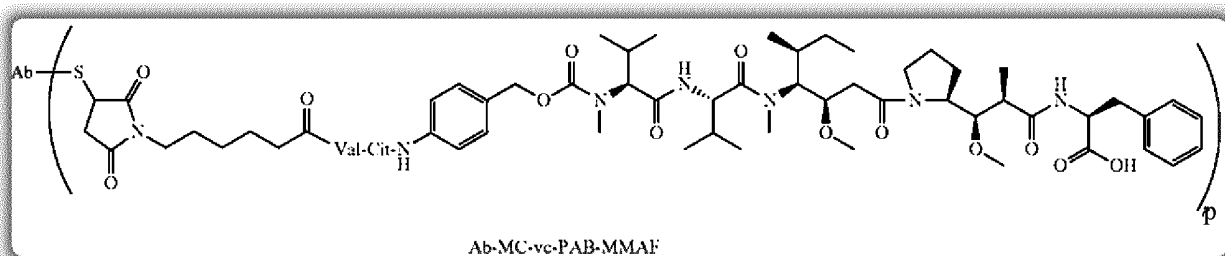
[0118] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB- и присоединяется к MMAE. Полученный линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAE, также обозначается как vcMMAE. Фрагмент линкера лекарственного

средства vcMMAE и способы конъюгации раскрыты в WO2004010957, US7659241, US7829531 и US7851437. Когда vcMMAE присоединяется к анти-TF антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, результирующая структура представляет собой:

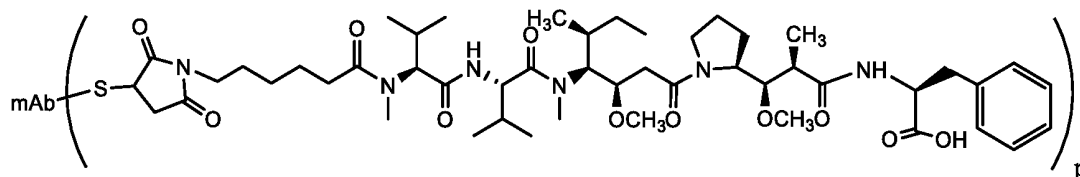


где p означает число от 1 до 8, *например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, *например*, p может составлять от 3 до 5, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела, и Ab обозначает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), *например*, путем разделения видов, загруженных лекарственным средством, на основе увеличения гидрофобности с помощью элюции сначала наименее гидрофобной неконъюгированной формы и элюцией в конце наиболее гидрофобной 8-лекарственной формы, где процент площади пика представляет собой относительное распределение конкретных видов конъюгата антитела и лекарственного средства, загруженных лекарственным средством. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), *например*, сначала проводя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкие и тяжелые цепи и их соответствующие формы, загруженные лекарственным средством, на колонке с обращенной фазой, где процент пика, полученный путем объединения пиков легкой цепи и тяжелой цепи в комбинации с назначенной загрузкой лекарственного средства для каждого пика, используют для расчета средневзвешенного соотношения лекарственного средства и антитела. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0119] Согласно одному варианту осуществления расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: MC-vc-PAB- и присоединяется к MMAF. Полученный линкер-ауристатин, MC-vc-PAB-MMAF, также обозначается как vcMMAF. Согласно другому варианту осуществления нерасщепляемый линкер MC присоединяется к MMAF. Полученный линкер-ауристатин MC-MMAF также обозначается как mcMMAF. Линкерные фрагменты лекарственного средства как vcMMAF, так и mcMMAF и способы конъюгации раскрыты в WO2005081711 и US7498298. Когда vcMMAF или mcMMAF присоединяется к анти-TF антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, как описано в настоящем документе, с получением структуры:



или



где p означает число от 1 до 8, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, например, p может составлять от 3 до 5, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела, и Ab или mAb обозначает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления среднее значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления p измеряют с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC), например, путем разделения видов, загруженных лекарственным средством, на основе увеличения гидрофобности с помощью элюции сначала наименее гидрофобной неконъюгированной формы и элюцией в конце наиболее гидрофобной 8-лекарственной формы, где процент площади пика представляет собой относительное распределение конкретных видов конъюгата антитела и лекарственного средства,

загруженных лекарственным средством. См., Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Согласно некоторым вариантам осуществления р измеряют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), например, сначала проводя реакцию восстановления для полной диссоциации тяжелой и легкой цепей ADC, затем разделяя легкие и тяжелые цепи и их соответствующие формы, загруженные лекарственным средством, на колонке с обращенной фазой, где процент пика, полученный путем объединения пиков легкой цепи и тяжелой цепи в комбинации с назначенной загрузкой лекарственного средства для каждого пика, используют для расчета средневзвешенного соотношения лекарственного средства и антитела. См. Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[0120] Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог.

[0121] Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин.

С. Нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и способы получения

[0122] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение также относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение относится к векторам, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, экспрессирующим нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Кроме того, настоящее изобретение относится к клеткам-хозяевам, содержащим векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, кодирующие анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе. Способы получения анти-TF антитела, линкера и конъюгата антитела и лекарственного средства описаны в патенте США № 9168314.

[0123] Анти-TF антитела, описанные в настоящем документе, могут быть получены хорошо известными рекомбинантными способами с использованием хорошо известных систем векторов экспрессии и клеток-хозяев. Согласно одному варианту осуществления антитела получают в клетках CHO с использованием системы вектора экспрессии GS, как раскрыто 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.

[0124] После выделения и очистки антител из клеточной среды с использованием хорошо известных в данной области техники способов их конъюгируют с ауристатином через линкер, как описано в патенте США № 9168314.

[0125] Моноклональные анти-TF антитела, описанные в настоящем документе, могут быть получены, например, способом гибридомы, впервые описанным Kohler et al., *Nature*, 256, 495 (1975), или могут быть получены способами рекомбинантной ДНК. Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием методик, описанных, например, Clackson et al., *Nature*, 352, 624-628 (1991) и Marks et al., *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Моноклональные антитела могут быть получены из любого подходящего источника. Так, например, моноклональные антитела могут быть получены из гибридом, полученных из мышинных В-клеток селезенки, полученных от мышей, иммунизированных представляющим интерес антигеном, например, в форме клеток, экспрессирующих антиген на поверхности, или нуклеиновой кислотой, кодирующей представляющей интерес антиген. Моноклональные антитела также могут быть получены из гибридом, происходящих из экспрессирующих антитела клеток иммунизированных людей или млекопитающих, отличных от человека, таких как крысы, собаки, приматы и т.д.

[0126] Согласно одному варианту осуществления антитело согласно настоящему изобретению представляет собой человеческое антитело. Человеческие моноклональные антитела, направленные против тканевого фактора, 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, называемых в настоящем документе мышами HuMAb и мышами КМ, соответственно, и совместно именуемых в настоящем документе «трансгенными мышами».

[0127] Мышь HuMAb содержит минилокус гена иммуноглобулина человека, который кодирует нерearанжированные последовательности иммуноглобулина тяжелой цепи (μ и γ) и легкой цепи κ вместе с целевыми мутациями, которые инактивируют эндогенные локусы цепи μ и κ (Lonberg, N. et al., *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Соответственно, у мышей наблюдается сниженная экспрессия мышинового IgM или κ , и в ответ на иммунизацию введенные трансгены тяжелой и легкой цепей человека подвергаются переключению класса и соматической мутации

с образованием высокоаффинных человеческих моноклональных антител IgG, κ (Lonberg, N. et al. (1994), выше, обзор 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), Tuaille et al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). См. также патент США № 5545806, патент США № 5569825, патент США № 5625126, патент США № 5633425, патент США № 5789650, патент США № 5877397, патент США № 5661016, патент США № 5814318, патент США № 5874299, патент США № 5770429, патент США № 5545807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 и WO 01/09187.

[0128] У мышей HCo7 наблюдается 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 в WO 01/14424), трансген легкой цепи каппа 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 № 5,770,429).

[0129] У мышей HCo12 наблюдается 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 в WO 01/14424), трансген легкой цепи каппа человека KCo5 (как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) и трансген тяжелой цепи человека HCo12 (как описано в пример 2 в WO 01/14424).

[0130] Линия трансгенных мышей HCo17 (см. также US 2010/0077497) был получен путем совместной инъекции 80 т.п.о. вставки pH2 (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), т.п.о. вставки pVX6 и -460 т.п.о. дрожжевого искусственного фрагмента хромосомы yIgH24. Эта линия была обозначена как (HCo17) 25950. Линию (HCo17) 25950 затем скрещивали с мышами, содержащими мутацию CMD (как описано в Примере 1 в публикации РСТ 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 мыши экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека в фоне, гомозиготном по нарушению эндогенных локусов мышинной тяжелой и легкой каппа-цепи.

[0131] Трансгенная мышьяная линия HCo20 является результатом совместной инъекции трансгена тяжелой цепи минилокуса 30 pH2, YAC yIgH10, содержащего вариабельную область зародышевой линии (Vh), и конструкции минилокуса pVx6 (как описано в WO09097006). Затем линию (HCo20) скрещивали с мышьями, содержащими мутацию CMD (описанную в примере 1 в 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 мышьяи экспрессируют трансгены тяжелой и легкой каппа-цепи иммуноглобулина человека в фоне, гомозиготном по разрушению эндогенных мышьяных локусов тяжелой и легкой каппа-цепи.

[0132] Для получения мышьяей HuMab с благоприятными эффектами линии Balb/c мышьяей HuMab скрещивали с мышьями KCo05 [MIK] (Balb), которые были получены путем обратного скрещивания линии KCo5 (как описано в Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) с мышьями дикого типа Balb/c с получением мышьяей, как описано в WO09097006. С помощью этого скрещивания были созданы гибриды Balb/c для линий HCo12, HCo17 и HCo20.

[0133] В мышьяной линии KM эндогенный мышьяный ген легкой каппа-цепи был гомозиготно разрушен, как описано в Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993), а эндогенный мышьяный ген тяжелой цепи был гомозиготно разрушен, как описано в Примере 1 в WO 01/09187. Эта мышьяная линия несет трансген легкой цепи каппа человека KCo5, как описано в Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Эта мышьяная линия также несет трансхромосому тяжелой цепи человека, состоящую из фрагмента хромосомы 14 hCF (SC20), как описано в WO 02/43478.

[0134] Спленоциты этих трансгенных мышьяей могут быть использованы для создания гибридом, которые секретируют моноклональные антитела человека в соответствии с хорошо известными способами. Человеческие моноклональные или поликлональные антитела согласно настоящему изобретению или антитела согласно настоящему изобретению, происходящие из других видов, также могут быть получены трансгенно путем получения другого млекопитающего, отличного от человека, или растения, которые являются трансгенным в отношении представляющих интерес последовательностей тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина, и получения из них антитела в извлекаемой форме. В связи с трансгенной продукцией у млекопитающих антитела могут быть получены и выделены из молока коз, коров или других млекопитающих. См., например, патент США № 5827690, патент США № 5756687, патент США № 5750172 и патент США № 5741957.

[0135] Кроме того, человеческие антитела согласно настоящему изобретению или антитела согласно настоящему изобретению из других видов могут быть получены с помощью технологий типа дисплея, включая без ограничения фаговый дисплей, ретровирусный дисплей, рибосомный дисплей и другие способы, используя способы, хорошо известные в данной области техники, и полученные молекулы могут быть подвергнуты дополнительному созреванию, такому как созревание аффинности, поскольку такие способы хорошо известны в данной области техники (см., например, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (фаговый дисплей), Vaughan et al., *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (фаговый дисплей), Hanes and Plutchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (рибосомный дисплей), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (фаговый дисплей), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla et al., *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al., *Immunol. Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992), и патент США № 5733743). Если для получения антител, не являющихся человеческими, используются фаговые технологии, такие антитела могут быть гуманизированы.

III. Способы лечения

A. Рак шейки матки

[0136] Рак шейки матки остается одной из ведущих причин смертности от рака у женщин, несмотря на достижения в области скрининга, диагностики, профилактики и лечения. Он составляет ~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^{-ым} наиболее распространенным раком у женщин в мире и 16^{-ым} наиболее распространенным раком в Европейском Союзе. В зависимости от стадии начального обнаружения рак шейки матки рецидивирует у 25-61% женщин. См. Tempfer et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533. В большинстве случаев рецидив заболевания диагностируется в течение 2 лет после начала лечения и может наблюдаться в различных местах. Химиотерапия является стандартным лечением для таких пациентов. См. Zhu et al., 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. Средняя общая выживаемость в настоящее время превышает один год, однако пятилетняя относительная выживаемость при раке шейки матки IV стадии составляет всего 15%, что свидетельствует о высокой потребности в улучшенных способах лечения рака шейки матки.

[0137] Настоящее изобретение относится к способам лечения рака шейки матки конъюгатом антитела и лекарственного средства, описанным в настоящем документе. Согласно предпочтительному аспекту конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно одному аспекту конъюгаты антитела и лекарственного средства, описанные в настоящем документе, предназначены для применения в способе лечения рака шейки матки у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не получал лечение рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал по меньшей мере одно лечение рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и топотеканом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является подходящим для лечения бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не является кандидатом для радикального лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой радиотерапию и/или экзентерацию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой радиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления радикальное лечение представляет собой экзентерацию. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 15 до 25 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 20 до 25 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 25 до 30 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 30 до 35 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 35 до 44 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 35 до 40 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет от 40 до 45 лет. Согласно

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточный рак, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному или авиллогландулярную аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному, аденосквамозную карциному или плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам

осуществления рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью иммуногистохимии (ИНС). Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью проточной цитометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления процент клеток, экспрессирующих TF, определяют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A или 4B. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки подлежит определению стадии согласно системе определения стадии согласно the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Согласно некоторым вариантам осуществления определение стадии основано на клиническом обследовании. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 0 карцинома ограничена поверхностным слоем (клетками, выстилающими) шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1 стадии карцинома проникла глубже в шейку матки, но еще не распространилась за ее пределы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 1A стадии инвазивная карцинома может быть диагностирована только с помощью микроскопии, причем наиболее глубокая инвазия составляет менее 5 мм, а наибольшее распространение составляет менее 7 мм. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 1B поражения клинически видны и ограничены шейкой матки. Согласно некоторым вариантам

осуществления при раке шейки матки 2 стадии карцинома шейки матки распространилась за пределы матки, но не на стенку таза или нижнюю треть влагалища. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 2А параметриальная инвазия отсутствует. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 2В наблюдается параметриальная инвазия. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 3 стадии опухоль распространяется на стенку таза и/или охватывает нижнюю треть влагалища и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки стадии 3А опухоль поражает нижнюю треть влагалища без распространения на стенку таза. Согласно некоторым вариантам осуществления на стадии 3В рак шейки матки распространяется на стенку таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4 стадии карцинома распространилась за пределы малого таза или вовлекла слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4А стадии опухоль распространилась на соседние органы. Согласно некоторым вариантам осуществления при раке шейки матки 4В опухоль распространилась на отдаленные органы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки и рецидивирующий рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, субъект ранее получал лечение рака шейки матки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не показал ответ на лечение (например, субъект показал развитие заболевания в ходе лечения). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств, вводимых субъекту, не представляли собой конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел, цисплатин,

карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, гефитиниб, наб-паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иксабепилон. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иматиниба мезилат. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доцетаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гефитиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был наб-паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пеметрексед. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был винорелбин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доксил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был цетуксимаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был ниволумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел и карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более

терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел и топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтических средств, вводимых субъекту, были выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, наб-паклитаксела, винорелбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела, комбинации бевацизумаба и цисплатина, комбинации бевацизумаба и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба,

карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение рака шейки матки облучением и не отвечал на облучение. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не отвечал на лечение не более чем двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не отвечал на лечение одним или двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не отвечал на лечение одним режимом предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект не отвечал на лечение двумя предшествующими режимами системного лечения.

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, субъект ранее получал лечение рака шейки матки одним или более терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств, вводимых субъекту, не представляли собой конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, гефитиниб, наб-паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иксабепилон. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иматиниба мезилат. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доцетаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гефитиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был наб-паклитаксел.

Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пеметрексед. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был винорелбин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доксил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был цетуксимаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был ниволумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было терапевтическое средство на основе платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел и карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел и топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, наб-паклитаксела, винорелбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела, комбинации бевацизумаба и цисплатина, комбинации бевацизумаба и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела, и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими

средствами, вводимыми субъекту, был цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект получал лечение рака шейки матки облучением и показал рецидив после лечения облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения не более чем двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения одним или двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения одним режимом предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал рецидив после лечения двумя режимами предшествующего системного лечения.

[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, субъект ранее получал лечение рака шейки матки одним

или более терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания после лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств, вводимых субъекту, не представляли собой конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел, цисплатин, карбоплатин, топотекан, гемцитабин, фторурацил, иксабепилон, иматиниба мезилат, доцетаксел, гефитиниб, наб-паклитаксел, пеметрексед, винорелбин, доксил, цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, бевацизумаб или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иксабепилон. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был иматиниба мезилат. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доцетаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был гефитиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был наб-паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пеметрексед. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был винорелбин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был доксил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был цетуксимаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был ниволумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было терапевтическое средство на основе

платины. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были гемцитабин и фторурацил. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были паклитаксел и цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были паклитаксел и карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, были паклитаксел и топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтических средств, вводимых субъекту, были выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, пеметрекседа, наб-паклитаксела, винорелбина, бевацизумаба, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела, топотекана, комбинации бевацизумаба и паклитаксела, комбинации бевацизумаба и цисплатина, комбинации бевацизумаба и карбоплатина, комбинации паклитаксела и топотекана, комбинации бевацизумаба и топотекана, комбинации бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела, комбинации бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела и комбинации бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, было химиотерапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, был топотекан. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация паклитаксела и

топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, карбоплатина и паклитаксела. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими средствами, вводимыми субъекту, была комбинация бевацизумаба, паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение рака шейки матки облучением и показал развитие заболевания после лечения облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания после лечения не более чем двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания после лечения одним или двумя режимами предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания после лечения одним режимом предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показал развитие заболевания после лечения двумя режимами предшествующего системного лечения.

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие субъекты имели рецидивирующий или метастатический рак шейки матки второй или третьей линии и показывали развитие заболевания в ходе или после получения двухкомпонентной химиотерапии (паклитаксел + цисплатин/карбоплатин или паклитаксел + топотекан) в комбинации с бевацизумабом, если являются подходящими для получения бевацизумаба согласно местным стандартам. Предшествующая химиолучевая терапия не рассматривалась как линия терапии. Бевацизумаб в комбинации с цисплатином/карбоплатином + паклитаксел или паклитаксел + топотекан далее упоминается в настоящем документе как «бевацизумаб + двухкомпонентная химиотерапия».

В. Пути введения

[0144] Конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанный в настоящем документе, можно вводить любым подходящим путем и способом. Подходящие способы введения конъюгат антитела и лекарственного средства согласно настоящему изобретению хорошо известны в данной области техники и могут быть выбраны специалистами в данной области техники. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства 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, внутрибрюшинную, внутрисухожильную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, внутричерепную, внутригрудную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. Согласно некоторым вариантам осуществления путем введения конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанного в настоящем документе, является внутривенная инъекция или инфузия. Согласно некоторым вариантам осуществления путем введения конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанного в настоящем документе, является внутривенная инфузия.

С. Доза и частота введения

[0145] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, страдающего раком шейки матки, как описано в настоящем документе, конкретной дозой конъюгата антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, где субъекту вводят конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, с определенной частотой до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

[0146] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от около 1,5 мг/кг до около 2,1 мг/кг массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около

1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 2,0 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин.

[0147] Согласно одному варианту осуществления способов, или применений, или продуктов для применения, описанных в настоящем документе, конъюгат анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят субъекту в дозе в диапазоне от около 0,65 мг/кг до около 2,1 мг/кг массы тела субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг, около 0,7 мг/кг, около 0,75 мг/кг, около 0,8 мг/кг, около 0,85 мг/кг, около 0,9 мг/кг, около 1,0 мг/кг, около 1,1 мг/кг, около 1,2 мг/кг, около 1,3 мг/кг, около 1,4 мг/кг, около 1,5 мг/кг, около 1,6 мг/кг, около 1,7 мг/кг, около 1,8 мг/кг, около 1,9 мг/кг, около 2,0 мг/кг или около 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет около 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,75 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2,0 мг/кг или 2,1 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,65 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 0,9 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 1,3 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления доза составляет 2,0 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг, и конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг, и конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг, и конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 2,0 мг/кг, и конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой более 100 кг вводимая доза конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой количество, которое вводят, если

масса субъекта составляет 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой более 100 кг вводимая доза конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0148] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят субъекту один раз около каждые 1 - 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят один раз около каждые 3 недели. Согласно одному варианту осуществления конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг и вводится один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг и вводится один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг и вводится один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг и вводится один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,7 мг/кг и вводится один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,7 мг/кг и вводится один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,7 мг/кг и вводится один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,7 мг/кг и вводится один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,75 мг/кг и вводится один раз около каждую 1 неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,75 мг/кг и вводится один раз около каждые 2 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,75 мг/кг и вводится один раз около каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,75 мг/кг и вводится один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,8 мг/кг и вводится один раз около каждую

[illegible]

явлений, и одним или более нежелательными явлениями являются периферическая нейропатия. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин и дозу снижают до 0,9 мг/кг, если возникает одно или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин и дозу снижают до 0,9 мг/кг, если возникает одно или более нежелательных явлений, и одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление глаз. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 1,3 мг/кг и вводится один раз каждые 3 недели и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин и дозу снижают до 0,9 мг/кг, если возникает одно или более нежелательных явлений, и одним или более нежелательными явлениями являются периферическая нейропатия. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,9 мг/кг и вводится один раз около каждую неделю и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,9 мг/кг и вводится один раз каждую неделю и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет около 0,65 мг/кг и вводится один раз около каждую неделю и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления доза составляет 0,65 мг/кг и вводится один раз каждую неделю и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой более 100 кг вводимая доза конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой количество, которое вводят, если масса субъекта составляет 100 кг. Согласно некоторым вариантам осуществления для субъекта с массой более 100 кг вводимая доза конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства составляет 65 мг, 90 мг, 130 мг или 200 мг.

[0149] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, конъюгат антитела или его антигенсвязывающего

фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят субъекту при фиксированной дозе от около 50 мг до около 200 мг, как например, в дозе около 50 мг или дозе около 60 мг, или дозе около 70 мг, или дозе около 80 мг, или дозе около 90 мг, или дозе около 100 мг, или дозе около 110 мг, или дозе около 120 мг, или дозе около 130 мг, или дозе около 140 мг, или дозе около 150 мг, или дозе около 160 мг, или дозе около 170 мг, или дозе около 180 мг, или дозе около 190 мг, или дозе около 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждые 1 - 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин.

[0150] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят субъекту при фиксированной дозе от 50 мг до 200 мг, как например, в дозе 50 мг, или дозе 60 мг, или дозе 70 мг, или дозе 80 мг, или дозе 90 мг, или дозе 100 мг, или дозе 110 мг, или дозе 120 мг, или дозе 130 мг, или дозе 140 мг, или дозе 150 мг, или дозе 160 мг, или дозе 170 мг, или дозе 180 мг, или дозе 190 мг, или дозе 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждые 1 - 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждую 1 неделю, один раз около каждые 2 недели, один раз около каждые 3 недели или один раз около каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз около каждые 3 недели (например, ± 3 дня). Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления фиксированную дозу вводят субъекту один раз каждые 3 недели, и конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин.

[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения или применение, описанные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств вводят одновременно с конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, как например, тизотумаб ведотином. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств и конъюгат антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят последовательно.

D. Результат лечения

[0152] Согласно одному аспекту способ лечения рака шейки матки конъюгатами антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства, описанными в настоящем документе, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитела и лекарственного средства относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими эффектами является размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа на лечение, выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость или любая их комбинация. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является размер опухоли, происходящей из рака шейки матки. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является сниженный размер опухоли. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является стабильное заболевание. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является полный ответ. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является частота объективного ответа. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является продолжительность ответа. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является время до ответа на лечение. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является выживаемость без

прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является общая выживаемость. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является регрессия рака.

[0153] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем 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 иметь уменьшение по короткой оси до < 10 мм.
	Частичный ответ (PR)	$\geq 30\%$ уменьшение суммы наибольшего диаметра (LD) целевых поражений, принимая за основу исходную сумму LD.
	Стабильное заболевание (SD)	Ни достаточного уменьшения, чтобы квалифицировать PR, ни достаточного увеличения, чтобы квалифицировать PD, принимая за основу наименьшую сумму LD в ходе испытания.
	Прогрессирующее заболевание (PD)	$\geq 20\%$ (и ≥ 5 мм) увеличение суммы LD целевых поражений, принимая за эталон наименьшую сумму целевых LD, зарегистрированных в ходе исследования, или появление одного или более новых поражений.
На основе нецелевых поражений	CR	Исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня онкомаркера. Все лимфатические узлы должны иметь размер без патологии (< 10 мм по короткой оси).
	SD	Сохранение одного или более нецелевых поражений и/или поддержание уровня онкомаркера выше нормы.

	PD	Появление одного или более новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.
--	----	---

[0154] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, эффективность лечения конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения частоты объективного ответа. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа представляет собой долю пациентов с уменьшением размера опухоли на заданную величину и за минимальный период времени. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа основана на RECIST v1.1. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 85%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 90%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 95%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 98%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 99%. Согласно одному варианту осуществления частота объективного ответа составляет 100%. Согласно одному варианту осуществления

некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию двухкомпонентной химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляла собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 25,5%, и субъект ранее получал лечение цисплатином и облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 21,7%, и субъект ранее не получал лечение цисплатином и облучением. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 18,8%, и субъект ранее получал лечение бевацизумабом в комбинации двухкомпонентной химиотерапией. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 32,4%, и субъект ранее не получал лечение бевацизумабом в комбинации двухкомпонентной химиотерапией. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 26,3, и рак шейки матки ответил на последний режим предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 21,1%, и рак шейки матки не ответил на последний режим предшествующей системной терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 23,2%, и рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 25,0%, и рак шейки матки имеет немелкоклеточную гистологию. Согласно некоторым вариантам

осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 25,0%, и рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 25,0%, и рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 30,5%, и субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0. См. например, Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14,3%, и субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и субъект имеет оценку согласно ECOG 2. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и субъект имеет оценку согласно ECOG 3. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и субъект имеет оценку согласно ECOG 4. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении мембранной экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении цитоплазматической экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления положительная экспрессия TF определяется как $\geq 1\%$ клеток рака шейки матки, экспрессирующих TF. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 27,3%, и возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и возраст субъекта составляет более или равен 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 3. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 4.

[0155] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, раскрытых в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения размера опухоли, происходящей из рака шейки матки. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 10%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 85%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 90%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 95%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 98%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 99%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки

матки, сокращается на 100%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, сокращается на по меньшей мере около 30%. Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, измеряют с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно одному варианту осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, измеряют с помощью компьютерной томографии (КТ). Согласно некоторым вариантам осуществления размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, измеряют при гинекологическом осмотре. См. Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[0156] Согласно одному варианту осуществления способов или применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, как например, тизотумаб ведотином, способствует регрессии опухоли, происходящей из рака шейки матки. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% относительно размера опухоли, происходящей из рака шейки матки, до введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 10%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 20%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 30%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 40%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 50%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 60%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 70%-80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 80%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере

около 85%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 90%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 95%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 98%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 99%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на 100%. Согласно одному варианту осуществления опухоль, происходящая из рака шейки матки, регрессирует на по меньшей мере около 30%. Согласно одному варианту осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Согласно одному варианту осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ). Согласно некоторым вариантам осуществления регрессию опухоли определяют путем измерения размера опухоли при гинекологическом осмотре. См. Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[0157] Согласно одному варианту осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения периода выживаемости без прогрессирования заболевания после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 1 месяц, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по

меньшей мере около один год после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около два года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около три года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около четыре года после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показывает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере около 3 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показывает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере около 4 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере 4,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект показывает выживаемость без прогрессирования заболевания в течение по меньшей мере около 5 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства и пациент получал облучение почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал облучение почечной лоханки, и пациент показал развитие заболевания после предшествующего облучения почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца

после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и пациент не получал предшествующее облучение почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и пациент получал 1 режим предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и пациент получал 2 режима предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 1 режим предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после режима предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 2 режима предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после 2 режимов предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию двухкомпонентной химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования

заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 2. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 3. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 4. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении мембранной экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении цитоплазматической экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления положительная экспрессия TF определяется как $\geq 1\%$ клеток рака шейки матки, экспрессирующих TF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект

проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку TIF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет более или равен 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 3. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 4.

[0158] Согласно одному варианту осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения времени до ответа на введение конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 1 месяц, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 7 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев, около 10 месяцев, около 11 месяцев или около 12 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 1 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 1,4 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 2 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 3 месяцев после введения

Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию двухкомпонентной химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 2. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 3. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения

конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 4. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении мембранной экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении цитоплазматической экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления положительная экспрессия TF определяется как $\geq 1\%$ клеток рака шейки матки, экспрессирующих TF. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет более или равен 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 3. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 4.

[0159] Согласно одному варианту осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения периода общей выживаемости после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около

почечной лоханки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и пациент получал 1 режим предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и пациент получал 2 режима предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 1 режим предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после режима предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 2 режима предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после 2 режимов предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию двухкомпонентной химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей

мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 2. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 3. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 4. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении мембранной экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении цитоплазматической экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления положительная экспрессия TF определяется как $\geq 1\%$ клеток рака шейки матки, экспрессирующих TF. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10

месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет более или равен 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 3. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 4.

[0160] Согласно одному варианту осуществления способов и применений, описанных в настоящем документе, ответ на лечение конъюгатом антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и лекарственного средства, описанным в настоящем документе, оценивают путем измерения продолжительности ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 1 месяца, по меньшей мере около 2 месяца, по меньшей мере около 3 месяца, по меньшей мере около 4 месяца, по меньшей мере около 5 месяцев, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 7 месяцев, по меньшей мере около 8 месяцев, по меньшей мере около 9 месяцев, по меньшей мере около 10 месяцев, по меньшей мере около 11 месяцев, по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около восемнадцать месяцев, по меньшей мере около два года, по меньшей мере около три года, по меньшей мере около четыре года или по меньшей мере около пять лет после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 8 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного

вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 1 режим предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после режима предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, пациент получал 2 режима предшествующего системного лечения, и пациент показал развитие заболевания после 2 режимов предшествующего системного лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой бевацизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой химиотерапию. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой комбинацию двухкомпонентной химиотерапии и бевацизумаба. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и цисплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Согласно некоторым вариантам осуществления двухкомпонентная химиотерапия представляет собой комбинацию паклитаксела и топотекана. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой ингибитор иммунной контрольной точки. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующая системная терапия представляла собой пембролизумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденокарциному. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и

лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 2. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 3. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку согласно ECOG 4. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении мембранной экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и клетки рака шейки матки являются положительными в отношении цитоплазматической экспрессии TF. Согласно некоторым вариантам осуществления положительная экспрессия TF определяется как $\geq 1\%$ клеток рака шейки матки, экспрессирующих TF. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым

вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и возраст субъекта составляет более или равен 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 3. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и рак шейки матки представляет собой рак шейки матки стадии 4.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения рака шейки матки конъюгатам антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства, описанными в настоящем документе, приводит к улучшению одного или более терапевтических эффектов у субъекта после введения конъюгата антитела и лекарственного средства относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более терапевтическими эффектами является размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, частота объективного ответа, продолжительность ответа, время до ответа на лечение, выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость или любая их комбинация. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является размер опухоли, происходящей из рака шейки матки. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является сниженный размер опухоли. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является стабильное заболевание. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является частичный ответ. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является полный ответ. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является частота объективного ответа. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является продолжительность ответа. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является время до ответа на лечение. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является выживаемость без прогрессирования заболевания. Согласно одному варианту осуществления одним или более

терапевтическими эффектами является общая выживаемость. Согласно одному варианту осуществления одним или более терапевтическими эффектами является регрессия рака. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и размер опухоли, происходящей из рака шейки матки, у субъекта снижается на по меньшей мере около 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и опухоль, происходящая из рака шейки матки, у субъекта регрессирует на по меньшей мере около 30%. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев

или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, и продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяца или около 6 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6

месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления время до ответа на лечение составляет менее около составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%,

около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяцев, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения

конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или

около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или

около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%, продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, и время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 0 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект имеет оценку 1 согласно ECOG. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее

получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее не получал лечение бевацизумабом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение паклитакселом и топотеканом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.

Е. Нежелательные явления

[0162] Согласно одному аспекту способ лечения рака шейки матки конъюгатами антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства, описанными в настоящем документе, приводит к развитию у субъекта одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для исключения или снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями, развившимися у субъекта, является анемия, боль в животе, а нежелательное явление, связанное с кровотечением, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия, общее ухудшение физического здоровья или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является анемия. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является боль в животе. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является нежелательное явление, связанное с кровотечением. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является гипокалиемия. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является гипонатриемия. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является кровотечение из носа. Согласно

некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является утомляемость. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является тошнота. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является алоpecia. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является конъюнктивит. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является констипация. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является снижение аппетита. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является диарея. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является рвота. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является периферическая нейропатия. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, развившимся у субъекта, является общее ухудшение физического здоровья. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 1 или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 2 или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3 или более. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 1. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 2. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 4. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление, возникшее в ходе лечения, связанное с лечением. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли

или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и кератит и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является конъюнктивит и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления настоящего изобретения субъекту вводят лечение дополнительным терапевтическим средством для исключения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечением является глазное сосудосуживающее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления глазное сосудосуживающее средство представляет собой глазные капли 0,2% бримонидина тартрата. Согласно некоторым вариантам осуществления 3 капли глазных капель 0,2% бримонидина тартрата вводят непосредственно перед началом введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечением являются охлаждающие подушечки для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобное). Согласно некоторым вариантам осуществления охлаждающие подушечки для глаз применяют в ходе введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления охлаждающие подушечки для глаз наносят за 5 минут до начала введения конъюгата антитела и лекарственного средства и оставляют на время всей инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления the охлаждающие подушечки для глаз наносят за 5 минут до начала введения конъюгата антитела и лекарственного средства и оставляют на время всей инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства и в течение по меньшей мере около 30 минут после окончания инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечением являются стероидные глазные капли. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли представляют собой глазные капли 0,1%

дексаметазона. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют до и после каждой инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства в течение в общем 4 дней. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют, начиная с около 24 часов до начала инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства, и применяют до около 72 часов после окончания инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют в виде 1 капли в каждый глаз 3 раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой смазывающие глазные капли. Согласно некоторым вариантам осуществления смазывающие глазные капли применяют от начала инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства и продолжают применять до 30 дней после последней инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления смазывающие глазные капли применяют ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является реакция, связанная с повторяющимися инфузиями, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нейтропения, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой поддержку фактора роста (G-CSF).

[0163] Согласно одному аспекту субъект, подлежащий лечению конъюгатами антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства, описанными в настоящем документе, имеет риск развития одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят дополнительное терапевтическое средство для предотвращения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями, риск развития которых имеется у субъекта, является анемия, нежелательное явление, связанное с кровотечением, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия, общее ухудшение физического здоровья или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, риск развития которого имеется у субъекта, является анемия. Согласно некоторым вариантам осуществления нежелательным явлением, риск развития которого имеется у субъекта, является боль в животе. Согласно

[illegible]

явлениями является нежелательное явление степени 3. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 4. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление, возникшее в ходе лечения, связанное с лечением. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и кератит и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является конъюнктивит и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является кератит, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство, стероидные глазные капли или любая их комбинация. Согласно некоторым из любых вариантов осуществления настоящего изобретения субъекту вводят лечение дополнительным терапевтическим средством для исключения или снижения тяжести нежелательного явления (например, конъюнктивита и/или кератита). Согласно некоторым вариантам осуществления лечением является глазное сосудосуживающее средство. Согласно некоторым вариантам осуществления глазное сосудосуживающее средство представляет собой глазные капли 0,2% бримонидина тартрата. Согласно некоторым вариантам осуществления 3 капли глазных капель 0,2% бримонидина тартрата вводят непосредственно перед началом введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечением являются охлаждающие подушечки для глаз (например, THERA PEARL Eye Mask или подобное). Согласно некоторым вариантам осуществления охлаждающие подушечки для глаз применяют в ходе введения конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно

некоторым вариантам осуществления охлаждающие подушечки для глаз наносят за 5 минут до начала введения конъюгата антитела и лекарственного средства и оставляют на время всей инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления the охлаждающие подушечки для глаз наносят за 5 минут до начала введения конъюгата антитела и лекарственного средства и оставляют на время всей инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства и в течение по меньшей мере около 30 минут после окончания инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления лечением являются стероидные глазные капли. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли представляют собой глазные капли 0,1% дексаметазона. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют до и после каждой инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства в течение в общем 4 дней. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют, начиная с около 24 часов до начала инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства, и применяют до около 72 часов после окончания инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления стероидные глазные капли применяют в виде 1 капли в каждый глаз 3 раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение представляет собой смазывающие глазные капли. Согласно некоторым вариантам осуществления смазывающие глазные капли применяют от начала инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства и продолжают применять до 30 дней после последней инфузии конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления смазывающие глазные капли применяют ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является реакция, связанная с повторяющимися инфузиями, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой антигистамин, ацетаминофен и/или кортикостероид. Согласно некоторым вариантам осуществления одним или более нежелательными явлениями является нейтропения, и дополнительное терапевтическое средство представляет собой поддержку фактора роста (G-CSF).

IV. Композиции

[0164] Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение также относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей любой из конъюгатов анти-TF антитела и лекарственного средства, описанных в настоящем документе.

[0165] Терапевтические составы готовят для хранения путем смешивания активного ингредиента, имеющего желаемую степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0166] Приемлемые носители, вспомогательные вещества или стабилизаторы нетоксичны для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях и включают буферы, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту, метионин, витамин Е, метабисульфит натрия, консерванты, изотонические вещества, стабилизаторы, комплексы металлов (например, Zn-белковые комплексы), хелатирующие агенты, такие как EDTA, и/или неионные поверхностно-активные вещества.

[0167] Буферы можно применять для регулирования значения pH в диапазоне, оптимизирующем терапевтическую эффективность, особенно если стабильность зависит от pH. Буферы могут присутствовать в диапазоне концентрации от около 50 мМ до около 250 мМ. Подходящие буферные агенты для применения согласно настоящему изобретению включают как органические, так и неорганические кислоты и их соли. Например, цитрат, фосфат, сукцинат, тартрат, fumarat, глюконат, оксалат, лактат, ацетат. Кроме того, буферы могут состоять из солей гистидина и триметиламина, как например, Tris.

[0168] Консерванты могут быть добавлены для предотвращения микробного роста и обычно присутствуют в диапазоне около от 0,2% до 1,0% (мас./об.). Подходящие консерванты для применения согласно настоящему изобретению 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.

[0169] Агенты, регулирующие тоничность, иногда называемые «стабилизаторами», могут присутствовать для регулирования или поддержания тоничности жидкости в композиции. При использовании с большими заряженными биомолекулами, такими как белки и антитела, их часто называют «стабилизаторами», поскольку они могут взаимодействовать с заряженными группами боковых цепей аминокислот, тем самым уменьшая возможность межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий. Агенты, регулирующие тоничность, могут присутствовать в любом количестве от около 0,1 мас.% до около 25 мас.%

или от около 1 до около 5 мас.%, принимая во внимание относительные количества других ингредиентов. Согласно некоторым вариантам осуществления агенты, регулирующие тоничность, включают многоатомные сахарные спирты, трехатомные или выше сахарные спирты, такие как глицерин, эритрит, арабит, ксилит, сорбит и маннит.

[0170] Дополнительные вспомогательные вещества включают агенты, которые могут служить одним или более из следующего: (1) наполнители, (2) усилители растворимости, (3) стабилизаторы и (4) и агенты, предотвращающие денатурацию или прилипание 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, глутаминовую кислоту, треонин и т.д., органические сахара или сахарные спирты, такие как сахароза, лактоза, лактит, трегалоза, стахиоза, манноза, сорбоза, ксилоза, рибоза, рибит, миоинизитоза, миоинизитол, галактоза, галактит, глицерин, циклиты (например, инозитол), полиэтиленгликоль, восстанавливающие агенты, содержащие серу, такие как мочевины, глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, α -монотиоглицерин 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 рафиноза, и полисахариды, такие как декстрины или декстраны.

[0171] Неионные поверхностно-активные вещества или детергенты (также известные как «смачивающие агенты») могут присутствовать, чтобы способствовать солубилизации терапевтического средства, а также для защиты терапевтического белка от агрегации, вызванной перемешиванием, что также позволяет составу подвергаться поверхностному напряжению сдвига без денатурации активного терапевтического белка или антитела. Неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от около 0,05 мг/мл до около 1,0 мг/мл или от около 0,07 мг/мл до около 0,2 мг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления неионные поверхностно-активные вещества присутствуют в диапазоне от около 0,001% до около 0,1% мас./об. или от около 0,01% до около 0,1% мас./об. или от около 0,01% до около 0,025% мас./об.

[0172] Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают полисорбаты (20, 40, 60, 65, 80 и т.д.), полиоксамеры (184, 188 и т.д.), полиолы PLURONIC®,

TRITON®, простые моноэфиры полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN®-20, TWEEN®-80 и т.д.), лауромакрогол 400, полиоксил 40 стеарат, полиоксиэтилен гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Анионные детергенты, которые можно использовать, включают лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты включают хлорид бензалкония или хлорид бензетония.

[0173] Составы, содержащие конъюгат анти-TF антитела, описанный в настоящем документе, для применения в способах лечения, раскрытых в настоящем документе, описаны в WO2015/075201. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем, конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, гистидин, сахарозу и D-маннит, где состав имеет значение pH около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства при концентрации около 10 мг/мл, гистидин при концентрации около 30 мМ, сахарозу при концентрации около 88 мМ, D-маннит при концентрации около 165 мМ, где состав имеет значение pH около 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, описанный в настоящем документе, находится в составе, содержащем конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства при концентрации 10 мг/мл, гистидин при концентрации 30 мМ, сахарозу при концентрации 88 мМ, D-маннит при концентрации 165 мМ, где состав имеет значение pH 6,0. Согласно некоторым вариантам осуществления состав содержит тизотумаб ведотин при концентрации 10 мг/мл, гистидин при концентрации 30 мМ, сахарозу при концентрации 88 мМ, D-маннит при концентрации 165 мМ, где состав имеет значение pH 6,0.

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе, состав, содержащий конъюгат анти-TF антитела, описанный в настоящем документе, не содержит поверхностно-активное вещество (т.е., свободен от поверхностно-активного вещества).

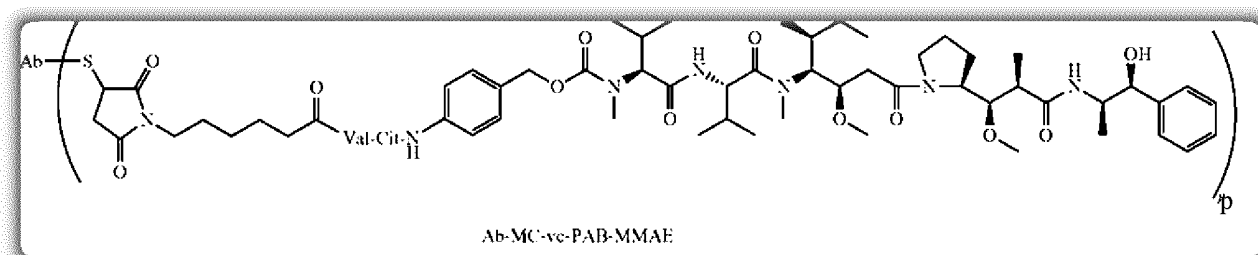
[0175] Для того чтобы составы можно было использовать для введения *in vivo*, они должны быть стерильными. Состав можно сделать стерильным путем фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны. Терапевтические композиции согласно настоящему

изобретению обычно помещают в контейнер, имеющий стерильное отверстие для доступа, например, пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемые иглой для подкожных инъекций.

[0176] Путь введения соответствует известным и принятым способам, таким как однократный или многократный болюс или инфузия в течение длительного периода времени подходящим образом, например, инъекция или инфузия подкожным, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, внутриартериальным, внутриочаговым или внутрисуставным путями, местным введением, ингаляцией или средствами замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения.

[0177] Состав согласно настоящему изобретению может также содержать более одного активного соединения, если это необходимо для лечения конкретного показания, предпочтительно соединения с дополняющими активностями, которые не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга. Альтернативно или дополнительно композиция может содержать цитотоксический агент, цитокин или ингибирующий рост агент. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для предназначенной цели.

[0178] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим популяцию конъюгатов анти-TF антитела или его антигенсвязывающих фрагментов и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, для применения в способе лечения рака шейки матки, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым аспектам настоящее изобретение относится к композициям, содержащим популяцию конъюгатов антитела и лекарственного средства, где конъюгаты антитела и лекарственного средства содержат линкер, присоединенный к MMAE, где конъюгат антитела и лекарственного средства имеет следующую структуру:



где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и Ab означает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в настоящем документе, как например,

тизотумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления r означает число от 3 до 5. Согласно некоторым вариантам осуществления среднее значение r в композиции составляет около 4. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой смешанную популяцию конъюгатов антитела и лекарственного средства, в которой r варьируется от 1 до 8 для каждого конъюгата антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления популяция представляет собой гомогенную популяцию конъюгатов антитела и лекарственного средства, где каждый конъюгат антитела и лекарственного средства имеет одно и то же значение r .

[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, совместно вводят с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят одновременно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное введение означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств вводят субъекту с интервалом менее одного часа, как например, с интервалом менее около 30 минут, с интервалом менее около 15 минут, с интервалом менее около 10 минут или с интервалом менее около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20

часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для предотвращения развития нежелательного явления или для снижения тяжести нежелательного явления.

[0180] Согласно некоторым вариантам осуществления композицию, содержащую конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят совместно с одним или более терапевтическими средствами для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления совместное введение является одновременным или последовательным. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят одновременно с одним или более терапевтическими средствами для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одновременное введение означает, что конъюгат антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят субъекту с интервалом менее одного часа, как например, с интервалом менее около 30 минут, с интервалом менее около 15 минут, с интервалом менее около 10 минут или с интервалом менее около 5 минут. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства, как описано в настоящем документе, вводят последовательно с одним или более терапевтическими средствами для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательное введение означает, что конъюгат

антитела и лекарственного средства и одно или более терапевтических средств для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят с интервалом по меньшей мере 1 час, с интервалом по меньшей мере 2 часа, с интервалом по меньшей мере 3 часа, с интервалом по меньшей мере 4 часа, с интервалом по меньшей мере 5 часов, с интервалом по меньшей мере 6 часов, с интервалом по меньшей мере 7 часов, с интервалом по меньшей мере 8 часов, с интервалом по меньшей мере 9 часов, с интервалом по меньшей мере 10 часов, с интервалом по меньшей мере 11 часов, с интервалом по меньшей мере 12 часов, с интервалом по меньшей мере 13 часов, с интервалом по меньшей мере 14 часов, с интервалом по меньшей мере 15 часов, с интервалом по меньшей мере 16 часов, с интервалом по меньшей мере 17 часов, с интервалом по меньшей мере 18 часов, с интервалом по меньшей мере 19 часов, с интервалом по меньшей мере 20 часов, с интервалом по меньшей мере 21 час, с интервалом по меньшей мере 22 часа, с интервалом по меньшей мере 23 часа, с интервалом по меньшей мере 24 часа, с интервалом по меньшей мере 2 дня, с интервалом по меньшей мере 3 дня, с интервалом по меньшей мере 4 дня, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 5 дней, с интервалом по меньшей мере 7 дней, с интервалом по меньшей мере 2 недели, с интервалом по меньшей мере 3 недели или с интервалом по меньшей мере 4 недели. Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат антитела и лекарственного средства вводят до одного или более терапевтических средств для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений вводят до конъюгата антитела и лекарственного средства.

V. Изделия и наборы

[0181] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к изделию или набору, которые содержат конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства, описанный в настоящем документе. Изделие или набор могут дополнительно содержать инструкции по применению антитела в способах согласно настоящему изобретению. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления изделие или набор содержит инструкции по применению конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства в способах лечения рака шейки матки у субъекта, предусматривающих введение субъекту эффективного количества конъюгата анти-TF антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, как например, рак

шейки матки 3 степени или рак шейки матки 4 степени. Согласно некоторым вариантам осуществления распространенный рак шейки матки представляет собой метастатический рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой метастатический рак и рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, показал повторное возникновение заболевания после лечения или показал развитие заболевания в ходе лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления с предшествующим лечением, одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является человек.

[0182] 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. Согласно некоторым вариантам осуществления контейнер представляет собой флакон. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит состав.

[0183] Изделие или набор могут дополнительно содержать этикетку или листок-вкладыш в упаковку, которые находятся на контейнере или связаны с ним, могут раскрывать указания по восстановлению и/или применению состава. На этикетке или листке-вкладыше может быть дополнительно указано, что состав пригоден или предназначен для подкожного, внутривенного (*например*, внутривенной инфузии) или других путей введения для лечения рака шейки матки у субъекта, такого как рак шейки матки, описанный в настоящем документе (например, распространенного рака шейки матки, как например, метастатический рак шейки матки 3 степени или 4 степени). Контейнер, содержащий состав, может быть одноразовым или многоразовым флаконом, что позволяет повторно вводить восстановленный состав. Изделие или набор могут дополнительно содержать второй контейнер, содержащий подходящий разбавитель. Изделие или набор могут дополнительно содержать другие материалы, желательные с коммерческой, терапевтической и пользовательской точки зрения, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и листки-вкладыши в упаковки с инструкциями по применению.

[0184] Изделие или набор согласно настоящему изобретению необязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий второе лекарственное средство, где конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой первое лекарственное средство, и где изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или листке-вкладыше в упаковке по лечению субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или листке-вкладыше указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе.

[0185] Изделие или набор согласно настоящему изобретению необязательно дополнительно содержат контейнер, содержащий второе лекарственное средство, где второе лекарственное средство предназначено для устранения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений, где конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства представляет собой первое лекарственное средство, и где изделие или набор дополнительно содержат инструкции на этикетке или листке-вкладыше по лечению субъекта вторым лекарственным средством в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам осуществления на этикетке или листке-вкладыше указано, что первое и второе лекарственные средства следует вводить последовательно или одновременно, как описано в настоящем документе, например, где на этикетке или листке-вкладыше указано, что конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства следует вводить первым с последующим введением второго лекарственного средства.

[0186] Согласно некоторым вариантам осуществления конъюгат анти-TF антитела и лекарственного средства присутствует в контейнере в виде лиофилизированного порошка. Согласно некоторым вариантам осуществления лиофилизированный порошок находится в герметично закрытом контейнере, таком как флакон, ампула или саше, с указанием количества активного агента. Если фармацевтическое средство вводят путем инъекции, ампула со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором может быть, например, предоставлена необязательно как часть набора, чтобы можно было смешать ингредиенты перед введением. Такие наборы могут дополнительно включать, если желательно, один или более различных обычных фармацевтических компонентов, как например, контейнеры с одним или более 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 вкладышей или этикеток с указанием количества

вводимых компонентов, рекомендаций по применению и/или рекомендаций по смешиванию компонентов.

VI. Иллюстративные варианты осуществления

Способы лечения

1А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

2А. Способ согласно варианту осуществления 1А, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

3А. Способ согласно варианту осуществления 1А, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

4А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-3А, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

5А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-4А, причем субъект ранее получал лечение:

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

6А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

7А. Способ согласно варианту осуществления 6А, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

8А. Способ согласно варианту осуществления 6А, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

9А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6А-8А, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

10А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6А-9А, причем субъект ранее получал лечение:

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

11А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0.

12А. Способ согласно варианту осуществления 11А, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

13А. Способ согласно любому варианту осуществления 11А или 12А, причем субъект ранее получал лечение:

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

14А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

15А. Способ согласно варианту осуществления 14А, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

16А. Способ согласно любому варианту осуществления 14А или 15А, причем субъект ранее получал лечение:

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

17А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

18А. Способ согласно варианту осуществления 17А, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

19А. Способ согласно варианту осуществления 17А, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

20А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 17А-19А, причем субъект ранее получал лечение:

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

21А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-20А, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

22А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-21А, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца,

около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

23А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-22А, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

24А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-23А, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

25А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-24А, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

26А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

27А. Способ согласно варианту осуществления 26А, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

28А. Способ согласно варианту осуществления 26А или 27А, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

29А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-28А, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

30А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-29А, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

31А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

32А. Способ согласно варианту осуществления 31А, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

33А. Способ согласно варианту осуществления 31А или 32А, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

34А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 31А-33А, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

35А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 31А-34А, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

36А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

37А. Способ согласно варианту осуществления 36А, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38А. Способ согласно варианту осуществления 36А или 37А, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

39А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 36А-38А, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

40А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 36А-39А, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

41А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

42А. Способ согласно варианту осуществления 41А, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

43А. Способ согласно варианту осуществления 41А или 42А, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

44А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 41А-43А, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

45А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 41А-44А, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

46А. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

47А. Способ согласно варианту осуществления 46А, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

48А. Способ согласно варианту осуществления 46А или 47А, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по

меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

49А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 46А-48А, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

50А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 46А-49А, где частота объективного ответа составляет по меньшей мере от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

51А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-50А, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

52А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-50А, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

53А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-52А, где субъект показал развитие заболевания в ходе или после лечения:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином,
- с) паклитакселом и топотеканом,
- д) бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином,
- е) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или
- ф) бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.

54А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-53А, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

55А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-54А, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

56А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26А-54А, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

57А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-56А, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

58А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-56А, где рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

59А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-56А, где рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

60А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-56А, где рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

61А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-60А, где доза составляет около 2,0 мг/кг.

62А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-60А, где доза составляет 2,0 мг/кг.

63А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-62А, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

64А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-62А, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

65А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-64А, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

66А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-65А, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий или метастатический рак шейки матки.

67А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-66А, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

68А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-66А, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал рецидив после лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

69А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-66А, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал развитие

заболевания в ходе лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

70А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 67А-69А, где одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины.

71А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 67А-69А, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, gefитиниба, наб-паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

72А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-71А, где субъект не является кандидатом для радикального лечения.

73А. Способ согласно варианту осуществления 72А, где радикальное лечение включает радиотерапию и/или экзентерацию.

74А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-71А, причем субъект ранее подвергался облучению почечной лоханки.

75А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-71А, причем субъект ранее не подвергался облучению почечной лоханки.

76А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-75А, где субъект получал одну линию предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

77А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-75А, где субъект получал две линии предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

78А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 76А или 77А, где субъект не показал ответ на предшествующую системную терапию.

79А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 76А или 77А, где субъект показал рецидив после лечения предшествующей системной терапией.

80А. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1А-79А, где рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4, такой как метастатический рак шейки матки.

81A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-80A, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

82A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-81A, где монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (ММАЕ).

83A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-82A, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

84A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-83A, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2 и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, и где переменная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4,
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5 и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, где CDR анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

85A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-84A, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

86A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-85A, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:7, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

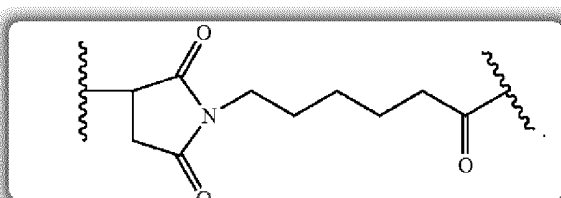
87A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-86A, где анти-TF антитело конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

88A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-87A, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между анти-TF антителом или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

89A. Способ согласно варианту осуществления 88A, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

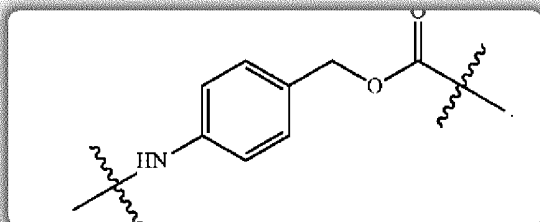
90A. Способ согласно варианту осуществления 89A, где расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -MC-vc-PAB-, где:

а) MC представляет собой:



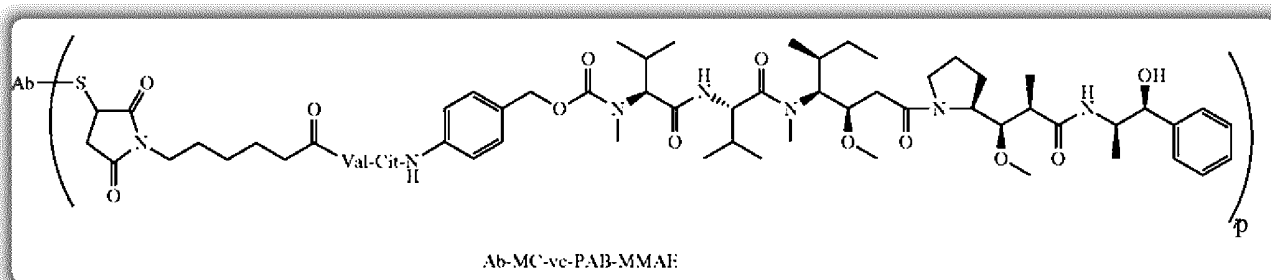
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) PAB представляет собой:



91A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 88A-90A, где линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

92A. Способ согласно варианту осуществления 91A, где линкер присоединяется к MMAE, где конъюгат антитела и лекарственного средства имеет следующую структуру:



где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела, и Ab означает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

93A. Способ согласно варианту осуществления 92A, где среднее значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

94A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-93A, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог.

95A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-94A, где путь введения конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

96A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-95A, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

97A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-96A, где субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1.

98A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-97A, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

99A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-97A, где субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему

введению дополнительного терапевтического средства для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

100A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-98A, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений, и дозу конъюгата антитела и лекарственного средства снижают после одного или более нежелательных явлений.

101A. Способ согласно варианту осуществления 100A, где дозу снижают от 2,0 мг/кг до 1,3 мг/кг.

102A. Способ согласно варианту осуществления 100A или 102A, где дозу снижают от 1,3 мг/кг до 0,9 мг/кг.

103A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 98A-102A, где одним или более нежелательными явлениями являются анемия, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия или общее ухудшение физического здоровья.

104A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 98A-103A, где одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3 или более.

105A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 98A-103A, где одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление.

106A. Способ согласно варианту осуществления 98A или варианту осуществления 98A, где одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительным средством являются не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

107A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-106A, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

108A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-107A, где субъектом является человек.

109A. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1A-108A, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения

1В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

2В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 1В, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

3В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 1В, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

4В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-3В, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

5В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-4В, причем субъект ранее получал лечение:

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

6В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

7В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 6В, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

8В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 6В, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

9В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 6В-8В, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

10В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 6В-9В, причем субъект ранее получал лечение:

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

11В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0.

12В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 11В, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

13В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому варианту осуществления 11В или 12В, причем субъект ранее получал лечение:

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

14В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

15В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 14В, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

16В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому варианту осуществления 14В или 15В, причем субъект ранее получал лечение:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином или

с) паклитакселом и топотеканом.

17В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

18В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 17В, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

19В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 17В, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

20В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 17В-19В, причем субъект ранее получал лечение:

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

21В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-20В, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

22В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-21В, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

23В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-22В, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев,

около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

24В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-23В, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

25В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-24В, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

26В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

27В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 26В, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

28В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 26В или 27В, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного

средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

29В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-28В, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

30В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-29В, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

31В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

32В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 31В, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

33В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 31В или 32В, где субъект проявляет общую выживаемость по

меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

34В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 31В-33В, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

35В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 31В-34В, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

36В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

37В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 36В, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 36В или 37В, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

39В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 36В-38В, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

40В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 36В-39В, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

41В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

42В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 41В, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без

прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

43В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 41В или 42В, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

44В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 41В-43В, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

45В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 41В-44В, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

46В. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для применения для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

47В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 46В, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без

прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

48В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 46В или 47В, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

49В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 46В-48В, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

50В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 46В-49В, где частота объективного ответа составляет по меньшей мере от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

51В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-50В, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

52В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-50В, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

53В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-52В, где субъект показал развитие заболевания в ходе или после лечения:

- a) паклитакселом и цисплатином,
- b) паклитакселом и карбоплатином,
- c) паклитакселом и топотеканом,
- d) бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином,

е) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или

ф) бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.

54В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-53В, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

55В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-54В, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

56В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 26В-54В, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

57В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-56В, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

58В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-56В, где рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

59В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-56В, где рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

60В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-56В, где рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

61В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-60В, где доза составляет около 2,0 мг/кг.

62В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-60В, где доза составляет 2,0 мг/кг.

63В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-62В, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

64В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-62В, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

65В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-64В, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

66В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-65В, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий или метастатический рак шейки матки.

67В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-66В, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

68В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-66В, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал рецидив после лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

69В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-66В, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал развитие заболевания в ходе лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

70В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 67В-69В, где одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины.

71В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 67В-69В, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, гефитиниба, наб-паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

72В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-71В, где субъект не является кандидатом для радикального лечения.

73В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 72В, где радикальное лечение включает радиотерапию и/или экзентерацию.

74В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-71В, причем субъект ранее подвергался облучению почечной лоханки.

75В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-71В, причем субъект ранее не подвергался облучению почечной лоханки.

76В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-75В, где субъект получал одну линию предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

77В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-75В, где субъект получал две линии предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

78В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 76В или 77В, где субъект не показал ответ на предшествующую системную терапию.

79В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 76В или 77В, где субъект показал рецидив после лечения предшествующей системной терапией.

80В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-79В, где рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4, такой как метастатический рак шейки матки.

81В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-80В, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

82В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-81В, где монометилауристатин представляет собой монометилауристатин Е (ММАЕ).

83В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-82В, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

84В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-83В, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2 и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, и где вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4,
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5 и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, где CDR анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

85В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-84В, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

86В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-85В, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и

вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

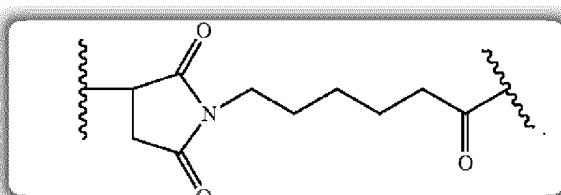
87В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-86В, где анти-TF антитело конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

88В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-87В, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между анти-TF антителом или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

89В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 88В, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

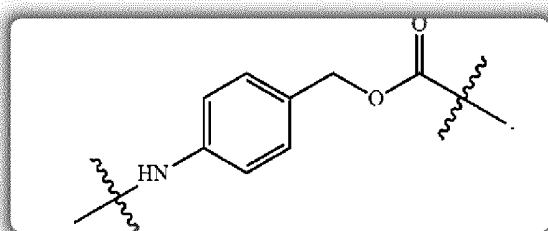
90В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 89В, где расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



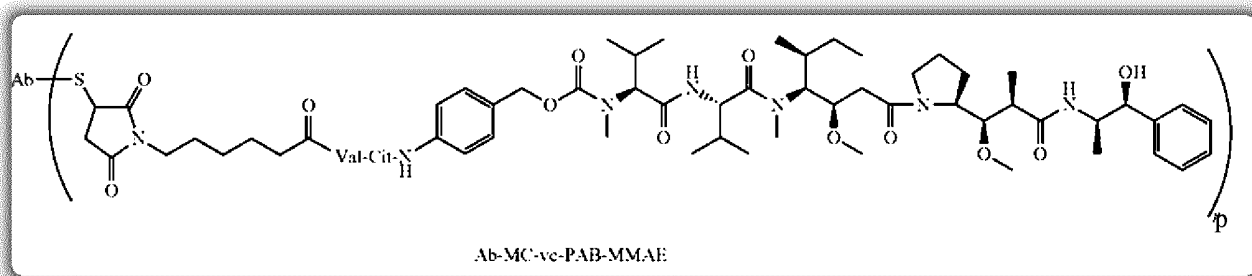
б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

с) РАВ представляет собой:



91В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 88В-90В, где линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела, полученным путем частичного восстановления или полного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

92В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 91В, где линкер присоединяется к MMAE, где конъюгат антитела и лекарственного средства имеет следующую структуру:



где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела, и Ab означает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

93В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 92В, где среднее значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

94В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-93В, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог.

95В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-94В, где путь введения конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

96В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-95В, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

97В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-96В, где субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1.

98В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-97В, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

99В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-97В, где субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

100В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-98В, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений, и дозу конъюгата антитела и лекарственного средства снижают после одного или более нежелательных явлений.

101В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 100В, где дозу снижают от 2,0 мг/кг до 1,3 мг/кг.

102В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 100В или 101В, где дозу снижают от 1,3 мг/кг до 0,9 мг/кг.

103В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 98В-102В, где одним или более нежелательными явлениями являются анемия, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия или общее ухудшение физического здоровья.

104В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 98В-103В, где одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3 или более.

105В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 98В-103В, где одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление.

106В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно варианту осуществления 98В или варианту осуществления 99В, где одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительным

средством являются не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

107В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-106В, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

108В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-107В, где субъектом является человек.

109В. Конъюгат антитела и лекарственного средства для применения согласно любому из вариантов осуществления 1В-108В, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

Применение для получения лекарственного средства

1С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

2С. Применение согласно варианту осуществления 1С, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

3С. Применение согласно варианту осуществления 1С, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

4С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-3С, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

5С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-4С, причем субъект ранее получал лечение:

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

6С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

7С. Применение согласно варианту осуществления 6С, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

8С. Применение согласно варианту осуществления 6С, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

9С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 6С-8С, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

10С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 6С-9С, причем субъект ранее получал лечение:

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

11С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0.

12С. Применение согласно варианту осуществления 11С, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

13С. Применение согласно любому варианту осуществления 11С или 12С, причем субъект ранее получал лечение:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином или

с) паклитакселом и топотеканом.

14С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

15С. Применение согласно варианту осуществления 14С, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

16С. Применение согласно любому варианту осуществления 14С или 15С, причем субъект ранее получал лечение:

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

17С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

18С. Применение согласно варианту осуществления 17С, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

19С. Применение согласно варианту осуществления 17С, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

20С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 17С-19С, причем субъект ранее получал лечение:

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

21С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-20С, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

22С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-21С, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

23С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-22С, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

24С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-23С, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

25С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-24С, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

26С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне

от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

27С. Применение согласно варианту осуществления 26С, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

28С. Применение согласно варианту осуществления 26С или 27С, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

29С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26С-28С, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

30С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26С-29С, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

31С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет выживаемость без

прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

32С. Применение согласно варианту осуществления 31С, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

33С. Применение согласно варианту осуществления 31С или 32С, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

34С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 31С-33С, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

35С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 31С-34С, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

36С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (ТФ), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-ТФ антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где

необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

37C. Применение согласно варианту осуществления 36C, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38C. Применение согласно варианту осуществления 36C или 37C, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

39C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 36C-38C, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

40C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 36C-39C, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

41C. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа

на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

42С. Применение согласно варианту осуществления 41С, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

43С. Применение согласно варианту осуществления 41С или 42С, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

44С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 41С-43С, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

45С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 41С-44С, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

46С. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), для получения лекарственного средства для лечения рака шейки матки у субъекта, где конъюгат антитела и лекарственного средства содержит анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, конъюгированные с монометилауристатином, или его функциональным аналогом, или его функциональным производным, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе в диапазоне от около 0,9 мг/кг до около 2,1 мг/кг, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

47С. Применение согласно варианту осуществления 46С, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

48С. Применение согласно варианту осуществления 46С или 47С, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

49С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 46С-48С, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

50С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 46С-49С, где частота объективного ответа составляет по меньшей мере от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

51С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26С-50С, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

52С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26С-50С, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

53С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26С-52С, где субъект показал развитие заболевания в ходе или после лечения:

- а) паклитакселом и цисплатином,
- б) паклитакселом и карбоплатином,
- с) паклитакселом и топотеканом,
- д) бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином,
- е) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или

f) бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.

54C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26C-53C, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

55C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26C-54C, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

56C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 26C-54C, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

57C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-56C, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

58C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-56C, где рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

59C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-56C, где рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

60C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-56C, где рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

61C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-60C, где доза составляет около 2,0 мг/кг.

62C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-60C, где доза составляет 2,0 мг/кг.

63C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-62C, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждую 1 неделю, 2 недели, 3 недели или 4 недели.

64C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-62C, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз около каждые 3 недели.

65C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-64C, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят один раз каждые 3 недели.

66C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-65C, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий или метастатический рак шейки матки.

67C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-66C, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

68C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-67C, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал рецидив после лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

69C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-68C, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал развитие заболевания в ходе лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

70C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 67C-69C, где одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины.

71C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 67C-69C, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, gefитиниба, наб-паклитаксела, пеметрекседа, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

72C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-71C, где субъект не является кандидатом для радикального лечения.

73C. Применение согласно варианту осуществления 72C, где радикальное лечение включает радиотерапию и/или экзентерацию.

74C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-71C, причем субъект ранее подвергался облучению почечной лоханки.

75C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-71C, причем субъект ранее не подвергался облучению почечной лоханки.

76C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-75C, где субъект получал одну линию предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

77C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-75C, где субъект получал две линии предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

78C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 76C или 77C, где субъект не показал ответ на предшествующую системную терапию.

79C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 76C или 77C, где субъект показал рецидив после лечения предшествующей системной терапией.

80C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-79C, где рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4, такой как метастатический рак шейки матки.

81C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-80C, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

82C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-81C, где монометилауристатин представляет собой монометилауристатин E (MMAE).

83C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-82C, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства представляют собой моноклональное антитело или его моноклональный антигенсвязывающий фрагмент.

84C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-83C, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит:

- (i) CDR-H1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1,
- (ii) CDR-H2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2 и
- (iii) CDR-H3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3, и где вариабельная область легкой цепи содержит:

- (i) CDR-L1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:4,
- (ii) CDR-L2, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5 и
- (iii) CDR-L3, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6, где CDR анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента конъюгата антитела и лекарственного средства определены согласно схеме нумерации IMGT.

85C. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1C-84C, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую

аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

86С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-85С, где анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного средства содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

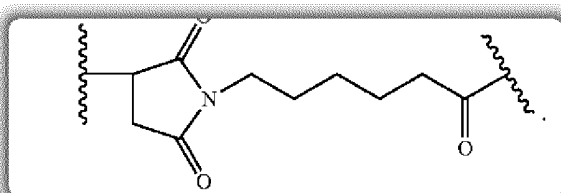
87С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-86С, где анти-TF антитело конъюгата антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб.

88С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-87С, где конъюгат антитела и лекарственного средства дополнительно содержит линкер между анти-TF антителом или его антигенсвязывающим фрагментом и монометилауристатином.

89С. Применение согласно варианту осуществления 88С, где линкер представляет собой расщепляемый пептидный линкер.

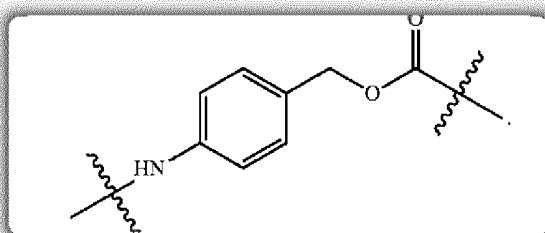
90С. Применение согласно варианту осуществления 89С, где расщепляемый пептидный линкер имеет формулу: -МС-vc-РАВ-, где:

а) МС представляет собой:



б) vc представляет собой дипептид валин-цитруллин, и

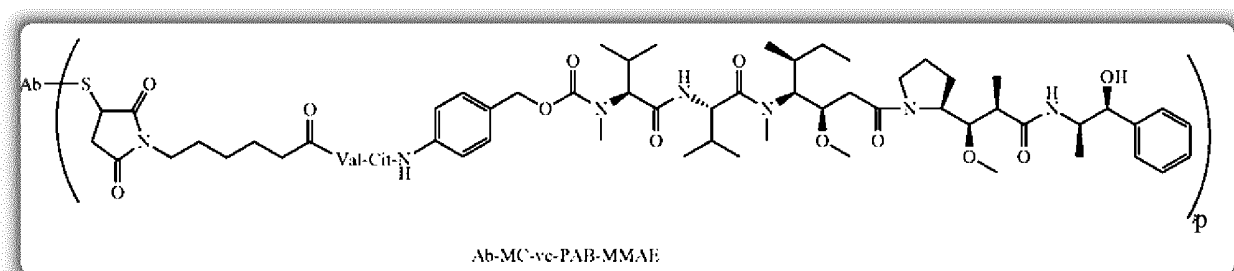
с) РАВ представляет собой:



91С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 88С-90С, где линкер присоединяется к сульфгидрильным остаткам анти-TF антитела, полученным путем

частичного восстановления или полного восстановления анти-TF антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

92С. Применение согласно варианту осуществления 91С, где линкер присоединяется к MMAE, где конъюгат антитела и лекарственного средства имеет следующую структуру:



где p означает число от 1 до 8, S представляет собой сульфгидрильный остаток анти-TF антитела, и Ab означает анти-TF антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

93С. Применение согласно варианту осуществления 92С, где среднее значение p в популяции конъюгатов антитела и лекарственного средства составляет около 4.

94С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-93С, где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог.

95С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-94С, где путь введения конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

96С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-95С, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

97С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-96С, где субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1.

98С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-97С, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению

дополнительного терапевтического средства для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

99С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-97С, где субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

100С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-98С, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений, и дозу конъюгата антитела и лекарственного средства снижают после одного или более нежелательных явлений.

101С. Применение согласно варианту осуществления 100С, где дозу снижают от 2,0 мг/кг до 1,3 мг/кг.

102С. Применение согласно варианту осуществления 100С или 101С, где дозу снижают от 1,3 мг/кг до 0,9 мг/кг.

103С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 98С-102С, где одним или более нежелательными явлениями являются анемия, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия или общее ухудшение физического здоровья.

104С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 98С-103С, где одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3 или более.

105С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 98С-103С, где одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление.

106С. Применение согласно варианту осуществления 98С или варианту осуществления 99С, где одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительным средством являются не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

107С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-106С, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

108С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-107С, где субъектом является человек.

109С. Применение согласно любому из вариантов осуществления 1С-108С, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции,

содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

[0187] Настоящее изобретение будет более полно понято со ссылкой на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого раскрытия будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и объем этого применения и объем приложенной формулы изобретения.

Примеры

Пример 1. Испытание фазы II тизотумаб ведотина у пациентов с ранее подвергнутом лечению, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки

[0188] Тизотумаб ведотин представляет собой конъюгат антитела и лекарственного средства, содержащий антитело, которое связывается с тканевым фактором (TF), расщепляемый протеазой линкер и агент, разрушающий микротрубочки MMAE. TF представляет собой белок, аберрантно экспрессируемый в большом количестве опухолей, включая рак шейки матки, и связан с неблагоприятным прогнозом. См. Förster Y et al. *Clin Chim Acta*. 2006,364(1-2):12-21 и Cocco E et al. *BMC Cancer*. 2011,11:263. Тизотумаб ведотин селективно нацелен на TF для доставки клинически подтвержденной токсической нагрузки в раковые клетки (фиг. 1). См. Breij EC et al. *Cancer Res*. 2014,74(4):1214-1226 и Chu AJ. *Int J Inflam*. 2011,2011. doi: 10.4061/2011/367284.

[0189] Оценивали эффективность, безопасность и переносимость тизотумаб ведотина в дозе 2,0 мг/кг у пациентов с ранее подвергнутом лечению распространенным раком шейки матки (например, рецидивирующим и/или метастатическим раком). Предварительные данные, полученные в группе пациентов, ранее получавших лечение рака шейки матки, свидетельствуют о положительном профиле пользы и риска для этой популяции с высокими неудовлетворенными потребностями.

Пациенты

[0190] Подходящие пациенты имели рецидивирующий или внетазовый метастатический рак шейки матки с плоскоклеточной, аденокарциномной или

аденосквамозной гистологией, прогрессирующее заболевание (PD) в ходе или после двухкомпонентной химиотерапии (паклитаксел-платина или паклитаксел-топотекан) плюс бевацизумаб, если это приемлемо, поддающееся оценке заболевание в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) v1.1 и статус эффективности согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1. Пациенты, которые получали > 2 режимов предшествующего системного лечения г/мСС или которые ранее получали лечение лекарственными средствами, производными ММАЕ, были исключены. Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, допускали к участию в исследовании, если их тест активированного частичного тромбопластинового времени был $\leq 1,25$ верхней границы нормы, они не получали одновременную профилактическую терапию ацетилсалициловой кислотой, и если антикоагулянты, требующие лабораторных оценок для титрования дозы, находились на постоянной дозе в течение ≥ 4 недель до первого введения TV с международным нормализованным отношением $\leq 2,5$. Пациенты с гистологией нейроэндокринной или саркоматоидной опухоли, известными дефектами коагуляции, приводящими к повышенному риску кровотечения, диффузным альвеолярным кровотечением из-за васкулита, известным геморрагическим диатезом, продолжающимся массивным кровотечением, травмой с повышенным риском опасного для жизни кровотечения, тяжелой черепно-мозговой травмой в анамнезе, внутричерепными хирургическое вмешательство в течение 8 недель после включения в исследование, активным заболеванием поверхностных тканей глаза, предшествующими эпизодами рубцового конъюнктивита или синдромом Стивена Джонсона и невропатией ≥ 2 степени согласно общим критериям токсичности нежелательных явлений (СТСАС) были исключены.

Способы

[0191] В этом несравнительном многоцентровом международном исследовании фазы II оценивали эффективность, безопасность и переносимость тизотумаб ведотина в дозе 2,0 мг/кг у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. У подходящих пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания в ходе или после лечения двухкомпонентной химиотерапией в комбинации с бевацизумабом, если они подходили для получения бевацизумаба. Пациенты получали не более 2 предшествующих системных терапий для лечения метастатического или рецидивирующего заболевания. Подходящим пациентам вводили внутривенно (IV) тизотумаб ведотин в дозе 2,0 мг/кг каждые 3 недели (1Q3W) до тех

пор, пока они не соответствовали предварительно определенному критерию прекращения (фиг. 2). Визуализацию проводили каждые шесть недель в течение первых 30 недель и затем каждые 12 недель. Ответы подтверждали не ранее, чем через 4 недели (28 дней) после первой оценки ответа. 102 пациента в возрасте ≥ 18 лет были включены в исследование, и 101 пациент впоследствии прошел лечение (фиг. 3).

[0192] Критерии включения и исключения для пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Перечень критериев включения и исключения

Критерии включения	• Пациенты с внетазовым метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, включая плоскоклеточную, аденокарциномную или аденосквамозную гистологию, которые: ○ показали развитие заболевания в ходе или после лечения: - двухкомпонентной химиотерапией, включающей паклитаксел и цисплатин или карбоплатин - или - паклитаксел и топотекан, и которые получали бевацизумабом в соответствии с местными стандартами или не являются подходящими для лечения им. ○ получали не более 2 режимов предшествующего системного лечения рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, ○ не являются кандидатами для радикального лечения, включая без ограничения радиотерапию или экзентерацию. • Имеют заболевание, подлежащее оценке согласно RECIST v1.1 по оценке независимой центральной визуализации. • Возраст ≥ 18 лет. • Приемлемая функция почек: Расчетная (Кокрофт-Голт) скорость клубочковой фильтрации (GFR) > 45 мл/мин.
-------------------------------	---

	• Приемлемая функция печени: аланинаминотрансфераза (ALT) и аспартатаминотрансфераза (AST) ≤ 3 раза выше верхней границы нормы (ULN) (при наличии опухоли/метастазов печени допускается $\leq 5 \times \text{ULN}$), билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, за исключением пациентов с диагнозом синдром Жильбера, прямой билирубин $\leq 2 \times \text{ULN}$. • Приемлемый гематологический статус: гемоглобин $\geq 5,6$ ммоль/л (9,0 г/дл), абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1500/\text{мкл}$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, как оценено по меньшей мере через 2 недели после трансфузии продуктов крови и/или поддержки фактора роста. • Приемлемый статус коагуляции: международное нормализованное отношение (INR) $\leq 1,2$ (пациенты, не получающие антикоагулянтную терапию) и активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) $\leq 1,25 \text{ ULN}$, пациенты, получающие антикоагулянтную терапию (например, варфарин), должны получать постоянную дозу (без активного титрования) в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга и должны иметь $\text{INR} \leq 2,5$ для включения в исследование. • Статус эффективности согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 или 1 по оценке в течение 7 дней от дня 1 цикла 1. • Прогнозируемая продолжительность жизни по меньшей мере три месяца. • Отрицательный серологический тест на беременность на беременность (у пациенток в возрасте 18–55 лет, постменопауза должна быть подтверждена с помощью eCRF у пациенток старше 55 лет). Беременные или кормящие грудью женщины не включаются в исследование. • Пациенты репродуктивного возраста должны дать согласие на использование адекватной контрацепции в ходе и в течение 6 месяцев после последнего введения тизотумаб ведотина.
--	---

	Адекватная контрацепция для женщин определяется как высокоэффективные способы контрацепции. В странах, где требуются два высокоэффективных способа контрацепции, это будет критерием включения. • Все пациенты должны предоставить образец биопсии в ходе скрининга. Требуются архивные или свежие основные биопсии (аспираты не принимаются). Блоки FFPE или по меньшей мере 10 предметных стекол с толщиной срезов 5 микрон приемлемы для включения. • После получения устной и письменной информации об исследовании пациенты должны дать подписанное информированное согласие, прежде чем выполнять какие-либо действия, связанные с исследованием.
Критерии исключения	• Гематологические: известные прошлые или текущие дефекты свертывания крови, приводящие к повышенному риску кровотечения, диффузное альвеолярное кровотечение при васкулите, известный геморрагический диатез, продолжающееся обильное кровотечение, травма с повышенным риском опасного для жизни кровотечения или тяжелая травма головы или внутричерепная хирургия в анамнезе в течение двух месяцев до включения в исследование. • Сердечнососудистые заболевания: клинически значимое сердечное заболевание, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда за 6 месяцев до скрининга, известная застойная сердечная недостаточность (степень III или IV по классификации New York Heart Association) и/или известная сниженная фракция сердечного выброса $<45\%$, выраженное исходное удлинение интервала QT/QTc (например, повторная демонстрация интервала QTc > 450 мс), полная блокада левой ножки пучка Гиса (определяемая как интервал QRS ≥ 120 мс в форме блокады левой ножки пучка Гиса) или неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

	• Центральная нервная система: любая внутримозговая артериовенозная мальформация, церебральная аневризма или инсульт в анамнезе (транзиторная ишемическая атака > 1 месяца до скрининга допускается). • Офтальмологические: активное заболевание поверхностных тканей глаза на исходном уровне (по оценке офтальмолога в случае подозрения исследователя на активное заболевание поверхностных тканей глаза). Пациенты с любым предшествующим эпизодом рубцового конъюнктивита или синдрома Стивена-Джонсона (по оценке исследователя) не подлежат включению. • Другие виды рака/метастазы: известное злокачественное новообразование в прошлом или в настоящее время, отличное от диагноза включения, за исключением: неинвазивной базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, неинвазивного поверхностного рака мочевого пузыря, любого излечимого рака с полным ответом (CR) продолжительностью > 5 лет. ○ Метастазы в головной мозг допускаются <u>при соблюдении следующих критериев</u>: окончательная терапия (например, хирургическое вмешательство или стереотаксическая лучевая терапия головного мозга) завершена за > 28 дней до введения первой дозы тизотумаб ведотина, у пациента нет клинических или рентгенологических признаков прогрессирования опухоли, пациенты завершили предоперационную терапию кортикостероидами или постепенно снижали дозу стероидов. Хроническая стероидная терапия приемлема при условии, что доза остается стабильной в течение 1 месяца до скрининга. • Исключенные лекарственные средства или режимы лечения: Терапевтическая антикоагулянтная терапия или антитромбоцитарная терапия, если только пациент более не подвергается активному титрованию антикоагулянтов
--	---

	(например, варфарина) и находится на стабильных дозах в течение по меньшей мере 4 недель до скрининга, кумулятивная доза кортикостероидов ≥ 150 мг (преднизолон или эквивалентные дозы кортикостероидов) в течение 2 недель до первого введения тизотумаб ведотина. • Хирургическое вмешательство/процедуры: обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель или открытая биопсия в течение 7 дней до первого введения тизотумаб ведотина. Пациенты, у которых запланирована обширная хирургическая операция в период лечения, должны быть исключены из исследования. • Периферическая нейропатия степени ≥ 2 • Предшествующая терапия: ○ Любое предшествующее лечение лекарственными средствами, производными ММАЕ. ○ Любая противораковая терапия, включая малые молекулы, иммунотерапию, химиотерапию, моноклональные антитела или любое другое экспериментальное лекарственное средство в течение 28 дней до первого введения тизотумаб ведотина. Пациенты, которые на момент начала процедуры скрининга не оправились от симптоматических побочных эффектов лучевой терапии или симптомов аутоиммунной токсичности, связанных с предшествующей иммунотерапией, не включаются в исследование. • Другое: продолжающееся тяжелое, неконтролируемое заболевание, клинически значимая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция, требующая внутривенного или перорального (РО) лечения антимикробной терапией, заканчивающейся менее чем за 7 дней до первого приема тизотумаб ведотина, известная серопозитивность к вирусу иммунодефицита человека, известная инфекции гепатита В или С в анамнезе.
--	---

	- У пациента есть какое-либо состояние, при котором, по мнению исследователя, участие в исследовании не отвечает интересам пациента (например, ставит под угрозу благополучие) или может помешать, ограничить или запутать оценки, указанные в протоколе. - Пациент имеет известные аллергии, гиперчувствительность или непереносимость тизотумаб ведотина или его вспомогательных веществ.
--	--

[0193] Флаконы, содержащие 40 мг лиофилизированного тизотумаб ведотина, хранили в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C. Тизотумаб ведотин восстанавливали в 4 мл воды, в результате чего получали восстановленный раствор, содержащий 10 мг/мл тизотумаб ведотина, 30 мМ гистидина, 88 мМ сахарозы и 165 мМ D-маннита. Восстановленный раствор конъюгата антитела и лекарственного средства имел pH 6,0. Восстановленный тизотумаб ведотин разводили в пакете для инфузии на 100 мл с 0,9% NaCl в соответствии с дозой, рассчитанной для пациента, получающего 2,0 мг/кг тизотумаб ведотина. Внутривенную инфузию завершали в течение 24 часов после того, как тизотумаб ведотин был восстановлен. Для внутривенной инфузии использовали инфузионный фильтр 0,2 мкм. Вводили весь объем 100 мл из приготовленного пакета для инфузии. Мертвый объем не был предусмотрен. Для пациентов, которые не переносили режим дозирования, указанный в протоколе, было разрешено снижение дозы, чтобы позволить пациенту продолжить лечение тизотумаб ведотином (Таблица 2).

Таблица 2. Схема модификации дозы

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

*Если пациент уже получал лечение тизотумаб ведотином 0,9 мг/кг 1Q3W, дозу тизотумаб ведотина далее не снижают.

[0194] Цели и конечные точки описаны в таблице 3. Подтвержденная частота объективного ответа (ORR) и двусторонний точный доверительный интервал 95% вычисляли

через 27 недель после того, как последний пациент получил первую дозу тизотумаб ведотина. Если предположить, что истинный подтвержденный ORR для тизотумаб ведотина составляет 25 %, то 100 пациентов обеспечивают эффективность 96 % для исключения ORR, равного 11 % или менее (одностороннее значение $P = 2,5\%$).

Таблица 3. Цели и конечные точки

Цели	Конечные точки
Первичные	
Определить противоопухолевую эффективность у пациентов с раком шейки матки.	Подтвержденная частота объективных ответов (ORR) на основе RECIST v1.1, оцененная независимым наблюдательным комитетом.
Вторичные	
- Оцените продолжительность и время до развития ответа. - Оцените другие клинические исходы. - Оцените безопасность и переносимость.	- Продолжительность ответа (DOR). - Время до ответа на лечение (TTR). - Подтвержденная ORR согласно RECIST v1.1 по оценке исследователя. - Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) согласно RECIST v1.1 по IRC. - Общая выживаемость (OS). - Нежелательные явления и лабораторные параметры безопасности. - Фармакокинетика (PK). - Иммуногенность (антитела-лекарственные средства [ADA]) тизотумаб ведотина.

Исследовательские	
- Оцените биомаркеры, связанные с клиническим ответом. - Оценить потенциальные фармакодинамические биомаркеры тизотумаб ведотина. - Оценить связанное со здоровьем качество жизни (HRQL) у пациентов с раком шейки матки, получавших тизотумаб ведотин.	- Экспрессия TF в биопсии опухоли до лечения и после прогрессирования, циркулирующий TF, протеомный анализ и генетические вариации. - Циркуляционный TF и протеомный анализ. - Релевантный опрос HRQL.

[0195] Если экспериментальное лечение пациента было прекращено до окончания режима лечения, это не приводило к автоматическому исключению пациента из исследования. Экспериментальное лечение пациента прекращали, если: рентгенологически прогрессирование заболевания было подтверждено независимой комиссией, выполнены правила безопасной остановки, неприемлемая токсичность потребовала прекращения лечения, исследователь полагал, что по соображениям безопасности (*например*, из-за нежелательного явления) в интересах пациента было прекратить лечение, подтверждена беременность, согласно выбору пациента и/или была начата новая противораковая терапия. Когда лечение прекращали, исследователи проводили контрольный визит для проверки безопасности. Визит для последующего наблюдения за безопасностью проводили через 15 дней ± 5 дней после последней дозы тизотумаб ведотина и до начала нового противоракового лечения, и он включал большинство оценок, выполненных при скрининге и оценке ответа. После прекращения лечения пациенты продолжали находиться под наблюдением для оценки после лечения до смерти или выхода из исследования. Правила безопасности при прекращении лечения включали в случае глазной токсичности следующее: первый рецидив конъюнктивита ≥ 3 степени по СТСАЕ (несмотря на снижение дозы), третий рецидив кератита ≤ 2 степени по СТСАЕ (несмотря на снижение дозы), первое появление кератита степени ≥ 3 по СТСАЕ, офтальмологическая оценка выявляет рубцевание конъюнктивы/рубцы роговицы, симблефарон любой степени, любая степень флуоресцентных пятен или изъязвление

конъюнктивы, которые не стабилизировались или не улучшились после снижения дозы, или любая задержка дозы, связанная с глазной токсичностью, превышающая 12 недель. Правила безопасности при прекращении лечения включали следующее в случае других нежелательных явлений помимо глазной токсичности: повторное появление инфузионной реакции 3-й степени (несмотря на премедикацию), первое появление инфузионной реакции ≥ 4 степени, первое появление мукозита ≥ 4 степени, первое появление периферической невропатии ≥ 4 степени, любое событие легочного кровотечения или кровоизлияния в ЦНС ≥ 2 степени, или любое кровотечение ≥ 3 степени у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

[0196] Три нежелательных явления, представляющие особый интерес, представляли собой нежелательные явления глаз, нежелательные явления периферической невропатии и нежелательные явления кровотечения. Для НЯ глаз: часто сообщалось о НЯ 1-2 степени конъюнктивита в связи с лечением тизотумаб ведотином. Наблюдала тяжелые случаи (СТСАЕ $\geq$ степени 3) конъюнктивита и кератита, однако, выполнение комплексного плана смягчения и профилактических мер существенно снизило как частоту, так и тяжесть нежелательных явлений глаз. Стратегии смягчения для предотвращения НЯ глаз включали использование не содержащих консервантов смазывающих глазных капель от первой дозы TV до 30 дней после последней дозы, применение стероидных глазных капель, назначаемое до начала инфузии TV и продолжающееся в течение 72 часов после этого, введение местных сосудосуживающих глазных капель перед инфузией TV, использование охлаждающих подушечек для глаз в ходе инфузии и отказ от использования контактных линз в ходе лечения. Для того, чтобы предотвратить НЯ глаз, все пациенты должны соблюдать следующие рекомендации по премедикации и профилактической офтальмологической терапии:

- Введение местного глазного сосудосуживающего средства перед инфузией (глазные капли 0,2 бримонида тартрат % или аналогичный препарат, по 3 капли в каждый глаз непосредственно перед началом инфузии, в противном случае следует использовать в соответствии с инструкцией по применению препарата). Если пациент не переносит глазные сосудосуживающего средства из-за побочных реакций, продолжение лечения ими может быть прекращено по усмотрению исследователя и после обсуждения с медицинским контролирующим органом спонсора.

- Применение охлаждающих подушечек для глаз в ходе инфузии, например, охлаждаемых в холодильнике подушечек Cardinal Health, охлаждающей маски для глаз THERA PEARL и т.п. Применять за 5 минут до начала инфузии в соответствии с инструкциями,

прилагаемыми к охлаждающим подушечкам для глаз. Охлаждающие подушечки должны оставаться на глазах пациента в течение всей 30-60-минутной инфузии и еще 30 минут после нее.

- Применение стероидных глазных капель (глазные капли дексаметазона 0,1% или эквивалент) до и после каждой инфузии в течение 4 дней. Первые капли вводят за 24 часа до начала инфузии. Лечение продолжают в течение 72 часов после этого. Стероидные глазные капли следует закапывать по 1 капле в каждый глаз 3 раза в день или использовать в соответствии с инструкцией по применению препарата.

- Применение смазывающих глазных капель в течение всей фазы лечения в исследовании (т.е. от первой дозы TV до 30 дней после последней дозы TV). Рекомендуется частое использование смазывающих глазных капель в соответствии со стандартом ухода за пациентами, получающими химиотерапию. Смазывающие глазные капли следует закапывать самостоятельно ежедневно или по мере необходимости в соответствии с вкладышем в упаковке или предписанными инструкциями офтальмолога.

- Пациентам рекомендуется не носить контактные линзы в ходе лечения тизотумаб ведотином, начиная с первой дозы и до 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[0197] Рекомендации по лечению глаз приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по лечению глаз

Глазной симптом (классификация СТСАЕ)	Рекомендации по лечению (Продолжительность лечения определяется местным офтальмологом)
Конъюнктивит степени 1	Местный офтальмолог прописывает частые дозы местных не содержащих консервантов стероидных капель.
Конъюнктивит степени 2	Местный офтальмолог прописывает частые дозы (каждый второй час) местных не содержащих консервантов стероидных капель в сочетании с антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол.

Глазной симптом (классификация СТСАЕ)	Рекомендации по лечению (Продолжительность лечения определяется местным офтальмологом)
Конъюнктивит степени 3	Местный офтальмолог прописывает частые дозы (каждый второй час) местных не содержащих консервантов стероидных капель в сочетании с антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол.
Кератит степени 1	Местный офтальмолог прописывает частые дозы местных не содержащих консервантов стероидных капель.
Кератит степени 2	Местный офтальмолог прописывает частые дозы (каждый второй час) местных не содержащих консервантов стероидных капель в сочетании с антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол.
Изъязвление конъюнктивы: любой степени	Местный офтальмолог прописывает частые дозы (каждый второй час) местных не содержащих консервантов стероидных капель в сочетании с антибиотиками без консервантов, такими как хлорамфеникол.

[0198] Для НЯ периферической невропатии (включая периферическую невропатию, периферическую сенсорную невропатию, периферическую моторную невропатию, полинейропатию): периферическая невропатия является хорошо известной побочной реакцией на лечение химиотерапевтическими средствами (включая цисплатин и таксаны), а также ADC на основе ММАЕ, и о ней часто сообщается при лечении тизотумаб ведотином. Большинство зарегистрированных случаев относятся к 1-2 степени, однако, периферическая невропатия является основной причиной окончательного прекращения лечения тизотумаб ведотином. План смягчения последствий, включающий снижение дозы (см. Таблицу 2) и отсрочку введения дозы (т. е. отсрочку введения дозы до тех пор, пока состояние не улучшится до степени ≤ 1), был разработан для предотвращения возникновения периферической невропатии, а также ухудшения ранее существовавших состояний. Для нежелательных явлений, связанных с кровотечением: кровотечения представляли особый интерес из-за механизма действия тизотумаб ведотина. В соответствии с доклиническими данными, до настоящего времени не было обнаружено значительного влияния на активированное частичное тромбопластиновое

время (aPTT) или протромбиновое время (PT) у пациентов, получавших тизотумаб ведотин. Носовое кровотечение было наиболее частым зарегистрированным НЯ, однако почти все случаи относятся к 1 степени. За исключением носового кровотечения, причинно-следственная связь для большинства зарегистрированных случаев кровотечения и лечения тизотумаб ведотином не установлена.

[0199] Биопсия опухоли требовалась до первого введения TV, а необязательная биопсия опухоли требовалась после PD, оцененного IRC. Предпочтение отдавали свежей биопсии до лечения, но можно было использовать и самый последний архивный образец. Если архивные биопсии отсутствовали, перед введением дозы брали свежую биопсию. Биопсии ретроспективно анализировали на экспрессию мембранного и цитоплазматического TF в центральной лаборатории с использованием аналитически подтвержденного иммуногистохимического анализа. Гистологическую оценку TF (H-оценка) рассчитывали на основе процентной доли опухолевой ткани с низкой (1+), средней (2+) и высокой (3+) интенсивностью экспрессии мембранного или цитоплазматического TF в поддающихся оценке образцах с использованием следующего уравнения: H-оценка = $(1 \times [\% \text{ клеток } 1+]) + (2 \times [\% \text{ клеток } 2+]) + (3 \times [\% \text{ клеток } 3+])$.

[0200] Демографические данные пациентов и исходные характеристики показаны в Таблице 5. В общей сложности 101 пациент продолжал лечение (99%), и 1 пациент отказался от лечения из-за НЯ.

Таблица 5. Демографические данные пациентов и исходные характеристики

Исходные демографические данные и характеристики заболеваний	N=101
Возраст (лет)	
Средний (SD)	50,7 (10,7)
Медианный (диапазон)	50,0 (31–78)
Раса, n (%)	
Европейская	96 (95,0%)
Азиатская	2 (2,0%)

Негроидная или афроамериканец	1 (1,0%)
Другая	2 (2,0%)
Статус эффективности согласно ECOG, n (%)	
0	59 (58,4%)
1	42 (41,6%)
Гистология, n (%)	
Плоскоклеточная карцинома	69 (68,3%)
Аденокарцинома	27 (26,7%)
Аденосквамозная карцинома	5 (5,0)
Рецидивирующее заболевание, n (%)	
Да	61 (60,4%)
Нет	40 (39,6%)
Предшествующее облучение почечной лоханки, n (%)	
Да	82 (81,2%)
Нет	19 (18,8%)
Предшествующее лечение цисплатин + облучение	
Да	55 (54,5%)
Нет	46 (45,5%)
Предшествующие линии системной терапии для рецидивирующего/метастатического заболевания, n (%)	
1	71 (70,3%)
2	30 (29,7%)

Предшествующее лечение бевацизумаб плюс двухкомпонентная химиотерапия* в качестве терапии первой линии, n (%)	
Да	64 (63,4%)
Нет	37 (36,6%)
Ответ на последний системный режим, n (%)	
Да	38 (37,6%)
Нет	57 (56,4%)
Неизвестно	6 (5,9%)
Период времени от последнего системного лечения до начала введения Тизотумаб ведотина (месяцев)	
n	101
Среднее (SD)	6,1 (6,8)
Медианное (диапазон)	3,5 (1, 48)
Доступная для оценки биопсия, n (%)	80 (79)
Положительная экспрессия мембранного TF **, n (%)	77 (96)
Внетазовое метастатическое заболевание на исходном уровне, n (%)	95 (94)

ECOG, Восточной объединенной онкологической группы, TF, тканевый фактор.

* Двухкомпонентная химиотерапия, определяемая как паклитаксел-платина или паклитаксел-топотекан.

** Положительная экспрессия TF, определяемое как любое положительное окрашивание мембран опухолевых клеток из популяции, доступной для биопсии (n=80).

Результаты

[0201] Медианная продолжительность лечения составила 4,2 месяца (диапазон, 1 - 16), медианное количество полученных доз TV составило 6,0 (диапазон, 1, 21), медианная кумулятивная доза составила 10,7 мг/кг (2, 33), а медианная относительная интенсивность дозы

составила 95,9% (44, 114). У 23 пациентов (22,8%) было НЯ, приведшее к 1 снижению дозы, и у 1 пациента (1,0%) было НЯ, приведшее к 2 снижениям дозы. Медиана времени наблюдения составила 10,0 месяцев (0,7, 17,9).

[0202] 101 пациент был оценен на предмет эффективности (Таблица 6 и фиг. 4 (ответ целевого поражения у каждого субъекта показан как наилучшее процентное изменение размера поражения по сравнению с исходным уровнем для каждого субъекта), фиг. 5 (процент субъектов, остающихся в состоянии ответа с течением времени), фиг. 6 (процент субъектов, демонстрирующих выживаемость без прогрессирования заболевания с течением времени) и фиг. 7 (процент выживших субъектов с течением времени)). Лечение продолжили 4 пациента.

Таблица 6. Измерение эффективности

Конечные точки противоопухолевой активности	N=101
ORR* (95% CI), %	23,8 (15,9–33,3)
CR, n (%)	7 (6,9)
PR, n (%)	17 (16,8)
SD, n (%)	49 (48,5)
PD, n (%)	24 (23,8)
Не подлежит оценке, n (%)	4 (4,0)
Медианное TTR* (диапазон), месяцы	1,4 (1,1–5,1)
Медианная DOR* (диапазон), месяцы	8,3 (2,1–11,0)
Медианная PFS* (95% CI), месяцы	4,2 (3,2–4,6)
Показатель 3-месячной PFS (95% CI), %	61,4 (51,0–70,2)
Показатель 6-месячной PFS (95% CI), %	33,6 (24,3–43,1)
Медианная OS (95% CI), месяцы	12,1 (9,6–13,9)
Показатель 6-месячной OS (95% CI), %	78,7 (69,3–85,6)

Показатель 12-месячной OS (95% CI), %	51,4 (40,9–60,8)
---------------------------------------	------------------

CI - доверительный интервал, CR - полный ответ, DOR – продолжительность ответа, IRC – независимый комитет по наблюдению, ORR – частота объективного ответа, OS - общая выживаемость, PD – прогрессирующее заболевание, PFS – выживаемость без прогрессирования заболевания, PR – частичный ответ, SD – стабильное заболевание, TTR – время до ответа на лечение.

* IRC-подтвержденные ORR, TTR, DOR и PFS согласно критериям оценки ответа в солидных опухолях v1.1.

† Пациенты не подлежали оценке.

[0203] Всего 101 пациент были оценены на эффективность (Таблица 7).

Таблица 7. Измерение эффективности

	N	ORR ^a , N (%) ^b	ORR 95% CI, %
<u>Все пациенты, подлежащие оценке эффективности</u>	101	24 (23,8)	15,9-33,3
<u>Гистология</u>			
неплоскоклеточная	32	8 (25)	11,5-43,4
плоскоклеточная	69	16 (23,2)	13,9-34,9
<u>Предшествующее лечение</u> <u>цисплатин + облучение</u>			
Да	55	14 (25,5)	14,7-39,0
Нет	46	10 (21,7)	10,9-36,4
<u>Предшествующие линии</u> <u>системного лечения</u>			
1	71	20 (28,2)	18,1-40,1
2	30	4 (13,3)	3,8-30,7

<u>Ответ на последнее системное лечение</u>			
Да	38	10 (26,3)	13,4-43,1
Нет	57	12 (21,1)	11,4-33,9
<u>Предшествующее лечение бевацизумабом в комбинации химиотерапией в качестве двухкомпонентной 1L терапии^d</u>			
Да	64	12 (18,8)	10,1-30,5
Нет	37	12 (32,4)	18,0-49,8
<u>ECOG</u>			
0	59	18 (30,5)	19,2-43,9
1	42	6 (14,3)	5,4-28,5
<u>Возраст</u>			
< 65 лет	88	24 (27,3)	18,3-37,8
≥ 65 лет	13	0 (0,0)	0,0-24,7

^a Означает частоту объективных ответов. ^b объединенная неподтвержденная + подтвержденная ORR. ^c ответ на последний системный режим не доступен для 6 субъектов. ^d двухкомпонентная химиотерапия включает либо: паклитаксел + цисплатин/карбоплатин или паклитаксел + топотекан.

Статистические анализы

[0204] Масштаб исследования рассчитывали исходя из подтвержденной ORR 21%-25% для TV и эффективности $\geq 80\%$ с исключением ORR $\leq 11\%$. Всех пациентов, получавших по меньшей мере одну дозу TV, включали в анализы эффективности и безопасности. ORR тестировали с помощью точного теста при одностороннем уровне альфа 2,5%. Точный 95% двусторонний доверительный интервал (CI) для ORR вычисляли с использованием способа Клоппера-Пирсона. Пациентов с отсутствующими данными об ответе считали не ответившими на лечение. Медианные DOR, PFS и OS были оценены с использованием способа Каплана-

Мейера и представлены с двусторонним 95% CI. Были проведены предварительно заданные анализы подгрупп, включая гистологию, ряд предшествующих линий терапии, предшествующую лучевую терапию локализованного заболевания, предшествующий бевацизумаб, ответ на последнюю терапию и экспрессию TF с помощью иммуногистохимии.

Заключение

[0205] R/mCC представляет собой тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом и отсутствием в настоящее время терапии 2L+ SOC. Высокий риск рецидива после терапии 1L и низкая ORR и выживаемость при существующих вариантах лечения в условиях 2L+ подчеркивают необходимость новых, безопасных и эффективных способов лечения, которые улучшают клиническую пользу в этой популяции пациентов. TV продемонстрировал управляемый профиль безопасности и значительную ORR с длительным ответом, что обеспечило общую клиническую пользу у пациентов с ограниченными вариантами лечения. Насколько известно, TV является первым и единственным конъюгатом антитела и лекарственного средства, нацеленным на TF, который успешно продемонстрировал значимую клиническую активность. Профиль безопасности TV был регулируемым и в целом соответствовал другим конъюгатам антитела и лекарственного средства на основе MMAE. См. например, Prince et al., 2017, *Lancet*, 390:555-56 и Bendell et al., 2014, *Official Journal of the Am. Soc. of Clin. Oncol.*, 32: 3619-25.

[0206] 101 получали лечение TV. ORR составлял 23,8% (24/101 пациентов, 95% доверительный интервал [CI], 15,9%–33,3%, $p = 0,0002$), причем 7 пациентов показали полный ответ. Медианная продолжительность с течением времени составила 10,0 месяцев (диапазон, 0,7–17,9). Медианная DOR составила 8,3 месяцев (диапазон, 2,1–11,0). Медианная PFS составила 4,2 месяцев (95% CI, 3,2–4,6), с показателем 6-месячной PFS 33,6%. Медианная OS составила 12,1 месяцев (95% CI, 9,6–13,9) с показателем 12-месячной OS 51,4%. Произошла одна смерть, связанная с лечением.

[0207] IRC-оцененную ORR наблюдали для всех гистологических типов (плоскоклеточная карцинома, 23,2% [16/69 пациентов], неплоскоклеточная, 25,0% [8/32]), число предшествующих линий терапии (одна предшествующая линия, 28,2% [20/71]), две предшествующие линии, 13,3% [4/3]), предшествующее лечение цисплатин + облучение (да, 25,5% [14/55], нет, 21,7% [10/46]), предшествующее лечение бевацизумаб в комбинации с двухкомпонентной химиотерапией (да, 18,8% [12/64], нет, 32,4 [12/37]), статус эффективности

согласно ECOG (0, 30,5% [18/59], 1, 14,3% (6/42), и возраст (менее 65 лет, 27,3% [24/88], более или равный 65 лет, 0% [0/13]).

[0208] Лечение TV у пациентов с r/mCC продемонстрировало значительную ORR в условиях 2L/3L:

- Ответы на TV наблюдали в подгруппах, представляющих интерес, включая гистологию, линию терапии и предшествующую двухкомпонентную химиотерапию плюс бевацизумаб.
- Ответы были стойкими: у некоторых пациентов ответ сохранялся в течение >11 месяцев, в том числе у некоторых пациентов, прекративших лечение.
- Пролонгированные ответы на TV привели к значительному улучшению PFS и OS у пациентов.
- Продолжительность ответа на TV может свидетельствовать о его множественных механизмах действия, включая прямую цитотоксичность, индуцированную ММАЕ, неспецифический цитолиз и ICD, а также эффекторные функции, опосредованные рецептором Fcγ, и ингибирование передачи сигналов TF/FVIIa (см. de Goeij et al., 2015 и Mol. Cancer. Ther., 14:1130-40, Breij et al., 2014, Cancer Res., 74:1214-26).
- Принимая во внимание низкие показатели ответа, наблюдаемые при других вариантах лечения (<15%), и ограниченное количество пациентов, которым можно назначать некоторые способы лечения (см., например, 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, Garcia et. al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431, Schilder et al., 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107, и Corp. MSD. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., 06/2018), широкая противоопухолевая активность, наблюдаемая с TV, подтверждает его дальнейшее клиническое развитие у пациентов с предшествующим лечением r/mCC.

[0209] В целом, результаты этого исследования показали, что TV приносит клиническую пользу пациентам с r/mCC. Преимущество: профиль риска тизотумаб ведотина считается благоприятным у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, которые получали по меньшей мере одну предшествующую системную терапию, что представляет собой популяцию пациентов с высокой неудовлетворенной медицинской потребностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

2. Способ по п. 1, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

3. Способ по п. 1, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

5. Способ по любому из пп. 1-4, причем субъект ранее получал лечение:

а) паклитакселом и цисплатином,

б) паклитакселом и карбоплатином или

с) паклитакселом и топотеканом.

6. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

7. Способ по п. 6, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

8. Способ по п. 6, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

10. Способ по любому из пп. 6-9, причем субъект ранее получал лечение:

а) паклитакселом и цисплатином,

б) паклитакселом и карбоплатином или

с) паклитакселом и топотеканом.

11. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства

вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, причем субъект имеет оценку 0 согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

12. Способ по п. 11, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.
13. Способ по п. 11 или 12, причем субъект ранее получал лечение:
 - a) паклитакселом и цисплатином,
 - b) паклитакселом и карбоплатином или
 - c) паклитакселом и топотеканом.
14. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.
15. Способ по п. 14, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.
16. Способ по п. 14 или 15, причем субъект ранее получал лечение:
 - a) паклитакселом и цисплатином,
 - b) паклитакселом и карбоплатином или
 - c) паклитакселом и топотеканом.
17. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.
18. Способ по п. 17, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.
19. Способ по п. 17, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.
20. Способ по любому из пп. 17-19, причем субъект ранее получал лечение:
 - a) паклитакселом и цисплатином,
 - b) паклитакселом и карбоплатином или
 - c) паклитакселом и топотеканом.
21. Способ по любому из пп. 1-20, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по

меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

26. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

27. Способ по п. 26, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

28. Способ по п. 26 или 27, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

29. Способ по любому из пп. 26-28, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

30. Способ по любому из пп. 26-29, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

31. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяца или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

32. Способ по п. 31, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около

14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

33. Способ по п. 31 или 32, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

34. Способ по любому из пп. 31-33, где продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антитела и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

35. Способ по любому из пп. 31-34, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяца, около 2 месяца, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

36. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

37. Способ по п. 36, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяца, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

38. Способ по п. 36 или 37, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства.

40. Способ по любому из пп. 36-39, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяцев, около 2 месяцев, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антителя и лекарственного средства.

41. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антителя и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антителя и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антителя и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства.

42. Способ по п. 41, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяцев, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства.

43. Способ по п. 41 или 42, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где

необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

44. Способ по любому из пп. 41-43, где частота объективного ответа составляет от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

45. Способ по любому из пп. 41-44, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяцев, около 2 месяцев, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

46. Способ лечения рака шейки матки у субъекта, причем способ включает введение субъекту конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с тканевым фактором (TF), где конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой тизотумаб ведотин или его биоаналог, и где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в дозе 2,0 мг/кг один раз каждые 3 недели, где время до ответа на лечение составляет менее около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно время до ответа на лечение составляет менее около 4 месяцев, около 2 месяцев, 1,4 месяца или около 1,2 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

47. Способ по п. 46, где субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 3 месяца после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет выживаемость без прогрессирования заболевания по меньшей мере около 4 месяцев, около 5 месяцев или около 6 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

48. Способ по п. 46 или 47, где субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 10 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства, где необязательно субъект проявляет общую выживаемость по меньшей мере около 11 месяцев, около 12 месяцев, около 13 месяцев или 14 месяцев после введения конъюгата антитела и лекарственного средства.

49. Способ по любому из пп. 46-48, где продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 6 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства, где необязательно продолжительность ответа на конъюгат антителя и лекарственного средства составляет по меньшей мере около 7 месяцев, около 8 месяцев или около 10 месяцев после введения конъюгата антителя и лекарственного средства.

50. Способ по любому из пп. 46-49, где частота объективного ответа составляет по меньшей мере от около 13% до около 35%, где необязательно частота объективного ответа составляет по меньшей мере около 14%, около 19%, около 21%, 23,8%, около 24%, около 25%, около 26%, около 28%, около 30% или около 33%.

51. Способ по любому из пп. 26-50, причем субъект ранее получал лечение бевацизумабом.

52. Способ по любому из пп. 26-50, причем субъект ранее не получал лечение бевацизумабом.

53. Способ по любому из пп. 26-52, где субъект показал развитие заболевания в ходе или после лечения:

- a) паклитакселом и цисплатином,
- b) паклитакселом и карбоплатином,
- c) паклитакселом и топотеканом,
- d) бевацизумабом, паклитакселом и цисплатином,
- e) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или
- f) бевацизумабом, паклитакселом и топотеканом.

54. Способ по любому из пп. 26-53, где возраст субъекта составляет менее 65 лет.

55. Способ по любому из пп. 26-54, где субъект имеет оценку 0 согласно ECOG.

56. Способ по любому из пп. 26-54, где субъект имеет оценку 1 согласно ECOG.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где рак шейки матки представляет собой аденокарциному.

58. Способ по любому из пп. 1-56, где рак шейки матки представляет собой аденосквамозную карциному.

59. Способ по любому из пп. 1-56, где рак шейки матки представляет собой плоскоклеточную карциному.

60. Способ по любому из пп. 1-56, где рак шейки матки представляет собой неплоскоклеточную карциному.

61. Способ по любому из пп. 1-60, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий или метастатический рак шейки матки.

62. Способ по любому из пп. 1-61, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и не показал ответ на лечение, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

63. Способ по любому из пп. 1-61, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал рецидив после лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

64. Способ по любому из пп. 1-61, причем субъект ранее получал лечение одним или более терапевтическими средствами и показал развитие заболевания в ходе лечения, где одно или более терапевтических средств не представляют собой конъюгат антитела и лекарственного средства.

65. Способ по любому из пп. 62-64, где одно или более терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины.

66. Способ по любому из пп. 62-64, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из паклитаксела, цисплатина, карбоплатина, топотекана, гемцитабина, фторурацила, иксабепилона, иматиниба мезилата, доцетаксела, gefitinib, nab-paclitaxel, пеметрексед, винорелбина, доксила, цетуксимаба, пембролизумаба, ниволумаба и бевацизумаба.

67. Способ по любому из пп. 1-66, где субъект не является кандидатом для радикального лечения.

68. Способ по п. 67, где радикальное лечение включает радиотерапию и/или экзентерацию.

69. Способ по любому из пп. 1-66, причем субъект ранее подвергался облучению почечной лоханки.

70. Способ по любому из пп. 1-66, причем субъект ранее не подвергался облучению почечной лоханки.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где субъект получал одну линию предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

72. Способ по любому из пп. 1-70, где субъект получал две линии предшествующей системной терапии для лечения повторного, рецидивирующего или метастатического рака.

73. Способ по любому из пп. 71 или 72, где субъект не показал ответ на предшествующую системную терапию.

74. Способ по любому из пп. 71 или 72, где субъект показал рецидив после лечения предшествующей системной терапией.

75. Способ по любому из пп. 1-74, где рак шейки матки представляет собой распространенный рак шейки матки, такой как рак шейки матки стадии 3 или стадии 4, такой как метастатический рак шейки матки.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где рак шейки матки представляет собой рецидивирующий рак шейки матки.

77. Способ по любому из пп. 1-76, где путь введения конъюгата антитела и лекарственного средства является внутривенным.

78. Способ по любому из пп. 1-77, где по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%, по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 9%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 35%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 45%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70% или по меньшей мере около 80% клеток рака шейки матки экспрессируют TF.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где субъект имеет оценку TF гистологии (H-оценку) по меньшей мере 1.

80. Способ по любому из пп. 1-79, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для исключения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

81. Способ по любому из пп. 1-79, где субъект имеет риск развития одного или более нежелательных явлений и подлежит дальнейшему введению дополнительного терапевтического средства для предотвращения или снижения тяжести одного или более нежелательных явлений.

82. Способ по любому из пп. 1-80, где субъект показывает одно или более нежелательных явлений, и дозу конъюгата антитела и лекарственного средства снижают после одного или более нежелательных явлений.

83. Способ по п. 82, где дозу снижают от 2,0 мг/кг до 1,3 мг/кг.

84. Способ по п. 83, где дозу снижают от 1,3 мг/кг до 0,9 мг/кг.

85. Способ по любому из пп. 80-84, где одним или более нежелательными явлениями являются анемия, боль в животе, гипокалиемия, гипонатриемия, кровотечение из носа, утомляемость, тошнота, алоpecia, конъюнктивит, констипация, снижение аппетита, диарея, рвота, периферическая нейропатия или общее ухудшение физического здоровья.

86. Способ по любому из пп. 80-85, где одним или более нежелательными явлениями является нежелательное явление степени 3 или более.

87. Способ по любому из пп. 80-85, где одним или более нежелательными явлениями является тяжелое нежелательное явление.

88. Способ по п. 80 или 81, где одним или более нежелательными явлениями являются конъюнктивит и/или кератит, и дополнительным средством являются не содержащие консерванты смазывающие глазные капли, глазное сосудосуживающее средство и/или стероидные глазные капли.

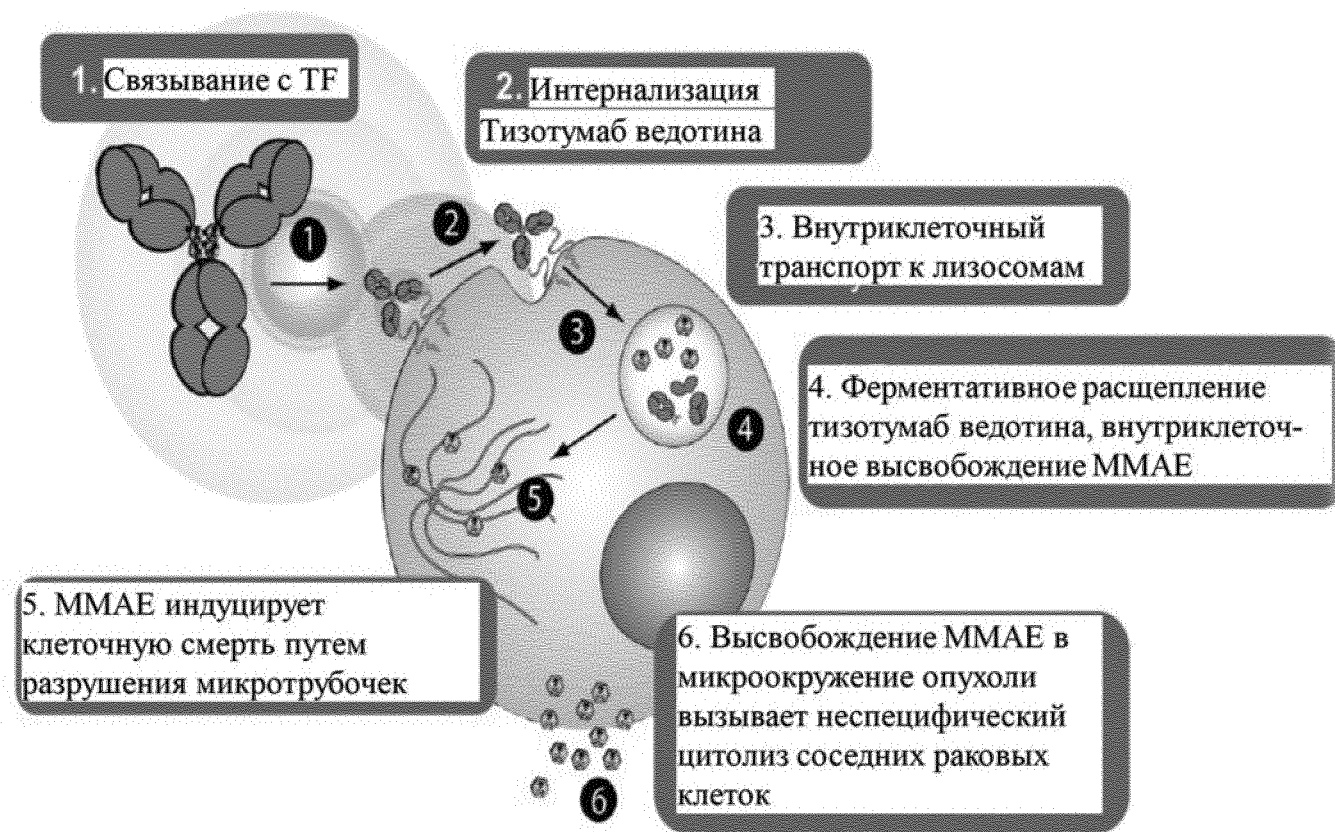
89. Способ по любому из пп. 1-88, где конъюгат антитела и лекарственного средства вводят в качестве монотерапии.

90. Способ по любому из пп. 1-89, где субъектом является человек.

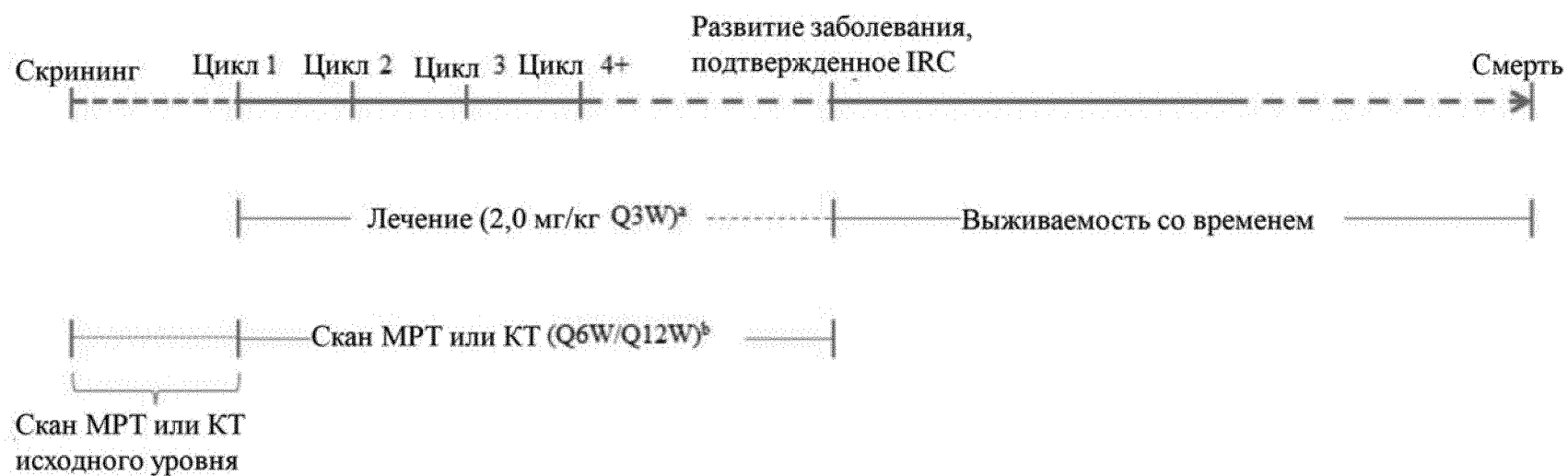
91. Способ по любому из пп. 1-90, где конъюгат антитела и лекарственного средства находится в фармацевтической композиции, содержащей конъюгат антитела и лекарственного средства и фармацевтически приемлемый носитель.

92. Конъюгат антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для применения в способе по любому из пп. 1-91.

93. Применение конъюгата антитела и лекарственного средства, который связывается с TF, для получения лекарственного средства для применения в способе по любому из пп. 1-91.



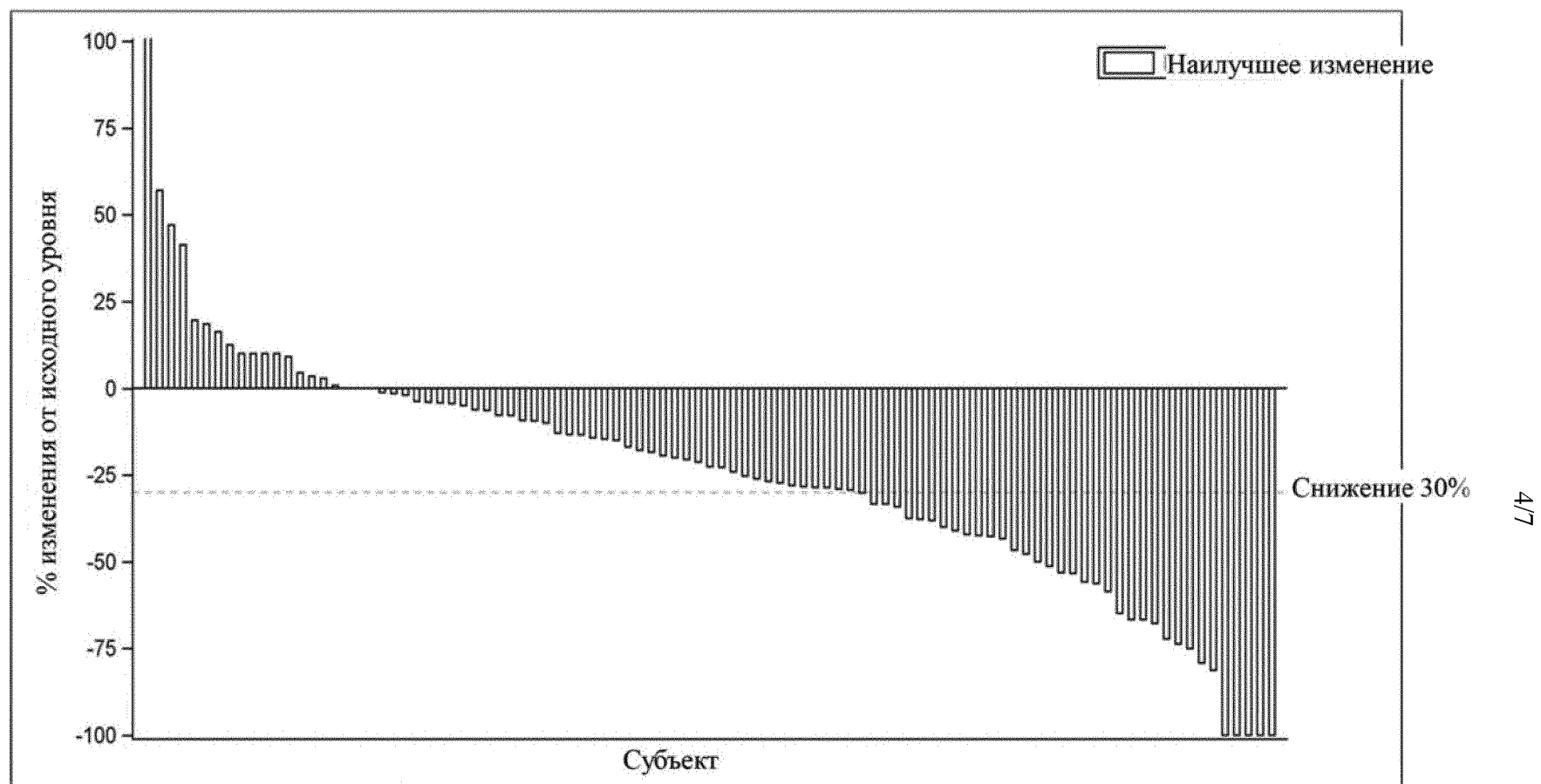
Фиг. 1



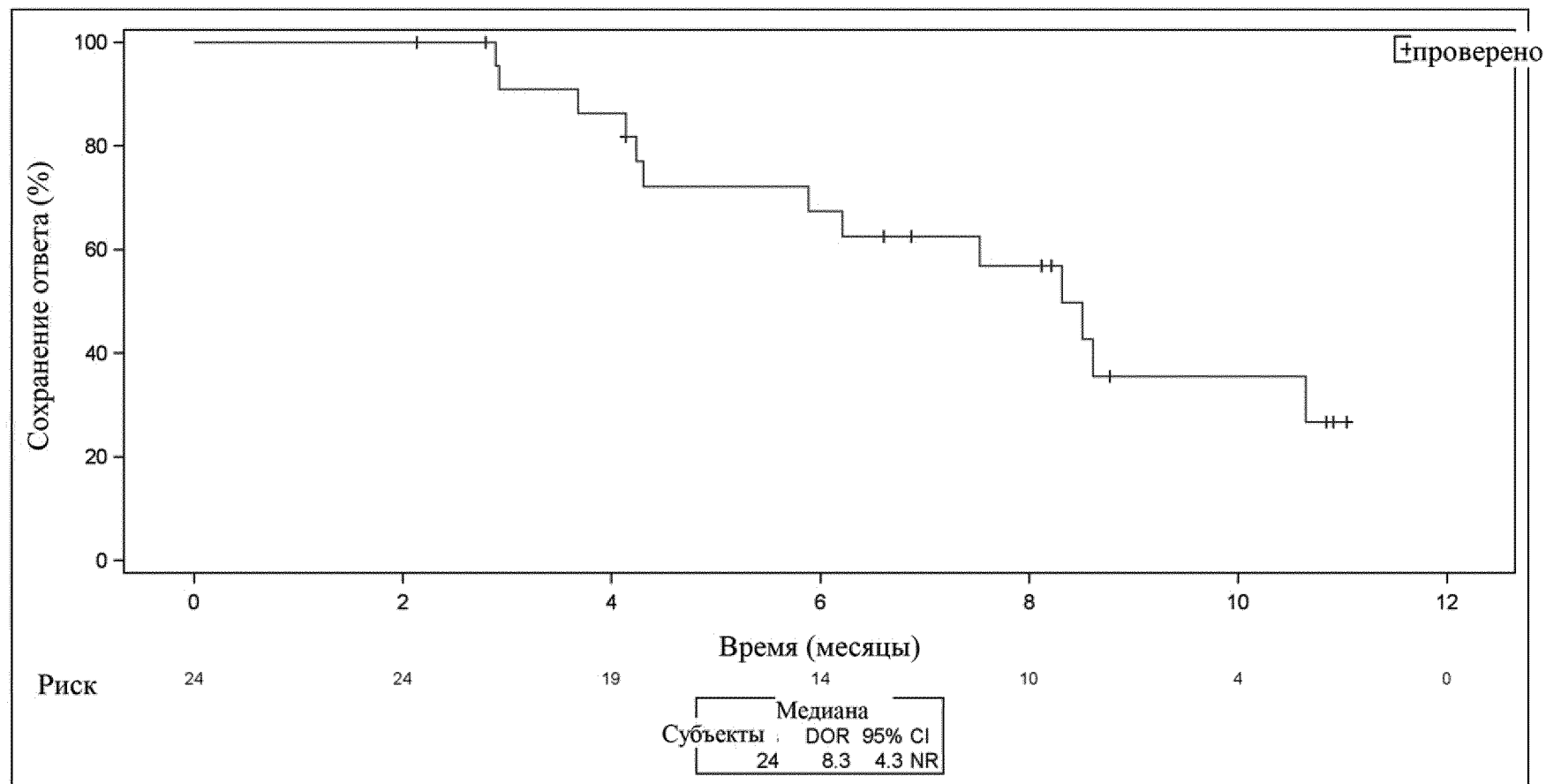
Фиг. 2



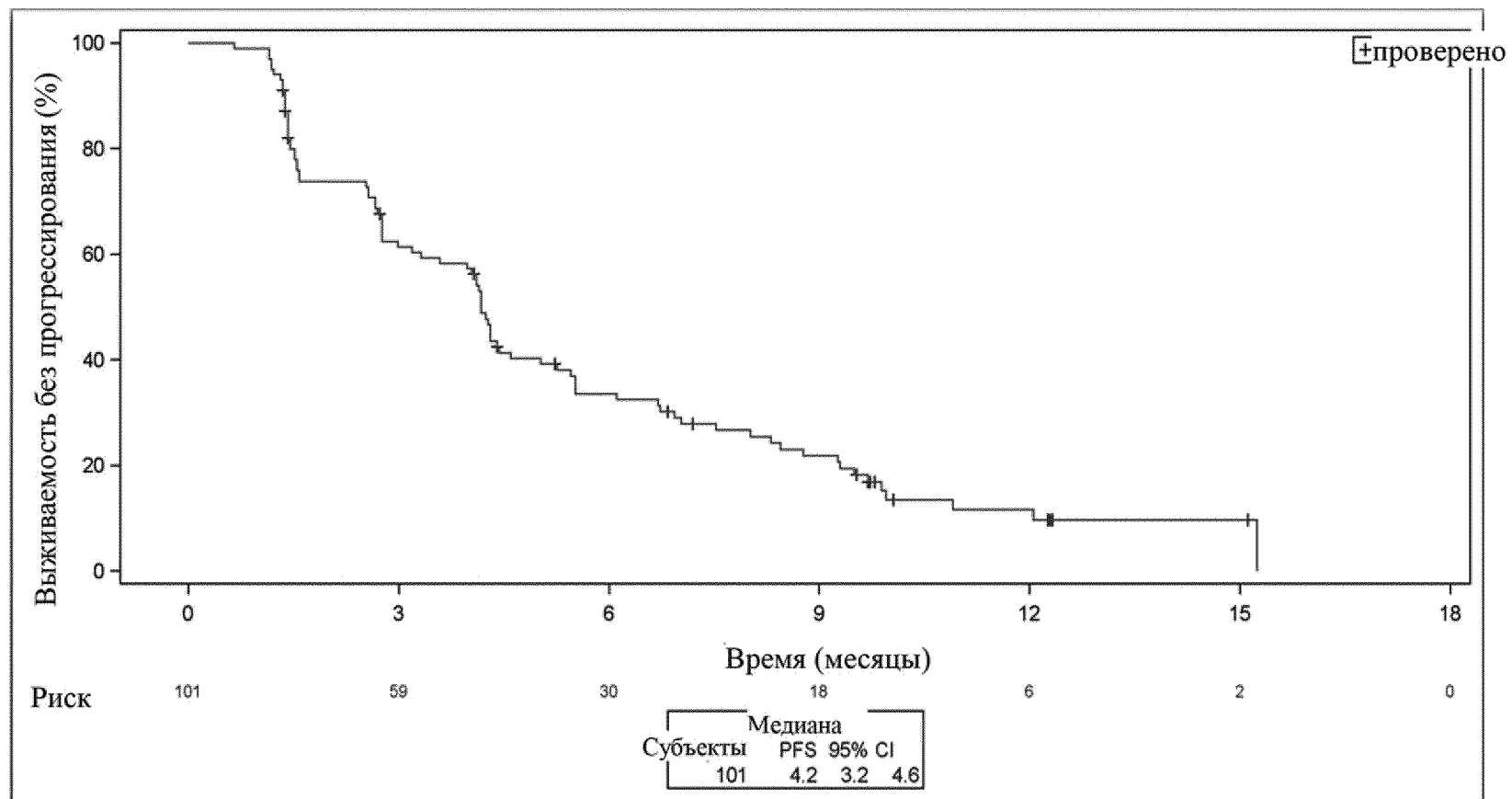
Фиг. 3



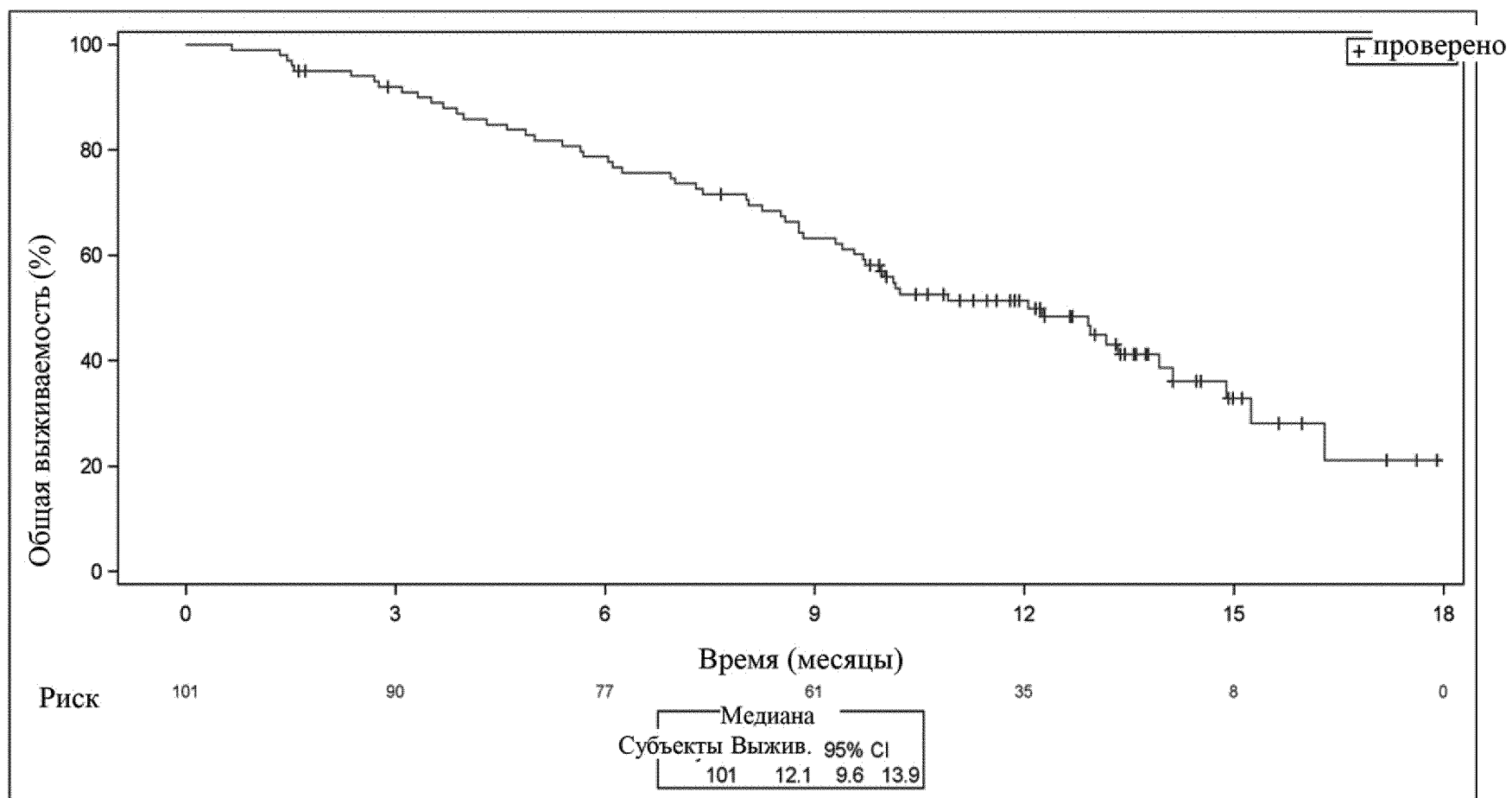
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7