

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 877 527**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/68** (2007.01)

**A61K 38/07** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2016 PCT/EP2016/071336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17042352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16765958 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3347054**

54 Título: **Pautas posológicas para conjugados de anticuerpo anti-TF-fármaco**

30 Prioridad:

**11.09.2015 US 201562217320 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.11.2021**

73 Titular/es:

**GENMAB A/S (100.0%)  
Kalvebod Brygge 43  
1560 Copenhagen V, DK**

72 Inventor/es:

**LISBY, STEEN y  
WHITING, NANCY CHERRY**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 877 527 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Pautas posológicas para conjugados de anticuerpo anti-TF-fármaco

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco y a una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco para su uso en el tratamiento de un cáncer sólido donde el conjugado de anticuerpo anti-TF fármaco se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos que comprende la administración una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguida de un período de reposo de una semana sin ninguna administración del conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco, de modo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo donde la dosis del conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

## 15 Antecedentes de la invención

El factor tisular (TF, por sus siglas en inglés), también llamado tromboplastina, factor III o CD142 es una proteína presente en el tejido subendotelial, plaquetas y leucocitos necesario para el inicio de la formación de trombina a partir de la protrombina zimógena. La formación de trombina da lugar finalmente a la coagulación de la sangre. El factor tisular permite que las células inicien las cascadas de coagulación sanguínea y funciona como receptor de alta afinidad para el factor de coagulación VII (FVII), una serina proteasa. El complejo resultante proporciona un evento catalítico que es responsable del inicio de las cascadas de proteasas de coagulación mediante proteólisis limitada específica. A diferencia de los otros cofactores de estas cascadas de proteasas, que circulan como precursores no funcionales, este factor es un potente iniciador que es completamente funcional cuando se expresa en las superficies de las células.

El factor tisular es el receptor de superficie celular de la serina proteasa factor VIIa (FVIIa). La unión de FVIIa al factor tisular inicia procesos de señalización dentro de la célula, desempeñando dicha función de señalización un papel en la angiogénesis. Mientras que la angiogénesis es un proceso normal de crecimiento y desarrollo, así como en la cicatrización de heridas, también es una etapa fundamental en la transición de los tumores de un estado latente a un estado maligno: cuando las células cancerosas adquieren la capacidad de producir proteínas que participan en la angiogénesis, los llamados factores de crecimiento angiogénicos, estas proteínas se liberan por el tumor a los tejidos cercanos y estimulan la aparición de nuevos vasos sanguíneos desde los vasos sanguíneos sanos existentes hacia el tumor y dentro de él. Una vez que entran nuevos vasos sanguíneos al tumor, puede expandir rápidamente su tamaño e invadir tejidos y órganos locales. A través de los nuevos vasos sanguíneos, las células cancerosas pueden escapar a la circulación y alojarse en otros órganos para formar nuevos tumores (metástasis).

## 40 Cánceres sólidos conocidos por expresar factor tisular

El factor tisular (TF) se expresa de manera aberrante en muchos cánceres sólidos, incluidos el cáncer de vejiga, de cuello de útero, de endometrio, de esófago, de cabeza y cuello, de pulmón, de ovario, de páncreas y de próstata. La expresión se ha descrito en células tumorales y en la vasculatura tumoral y se ha asociado con un mal pronóstico de la enfermedad y un aumento de las propiedades metastásicas (Forster, 2006, Clinica Chimica Acta ).

### 45 Vejiga

El tipo más común de cáncer de vejiga es el carcinoma de células transicionales o carcinoma urotelial, que comienza en las células uroteliales que recubren el interior de la vejiga. Otros tipos de cáncer de vejiga incluyen el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. El 70-80 % de los pacientes con cáncer de vejiga recién diagnosticado presentarán tumores de vejiga superficiales o en estadio I. Estos pacientes con frecuencia se pueden curar, pero no cuando el cáncer es músculo invasivo o metastásico. Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada/metastásica recibirán terapia, la mediana de supervivencia para el tratamiento convencional con gemcitabina más cisplatino (GC) es solamente de aproximadamente 14 meses. Aunque el régimen de GC se tolera mejor que el régimen de tratamiento convencional anterior con metotrexato, vinblastina, doxorubicina (adriamicina) y cisplatino (MVAC), no mejoró la supervivencia general en un ensayo de fase III que comparaba los dos regímenes (Roberts, 2006, Annals of Oncology). Es evidente que hay margen de mejora y necesidad de seguir explorando terapias eficaces en el entorno metastásico.

### 60 Cuello de útero

Los principales tipos de cáncer de cuello de útero son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. Las infecciones de larga duración con el virus del papiloma humano (VPH) tipo 16 y 18 causan casi todos los casos de cáncer de cuello de útero. El patrón para la terapia de primera línea era platino más un taxano. Recientemente, se aprobó bevacizumab (anti-VEGF) por la FDA de los EE. UU. para su uso en combinación con quimioterapia, y esto mejoró enormemente la supervivencia general en los ensayos clínicos. A pesar de que la mediana de supervivencia

general supera un año ahora, la supervivencia relativa a cinco años para el cáncer de cuello de útero en estadio IV es solo del 15 %, destacando la necesidad no satisfecha para esta enfermedad.

### Endometrio

- 5 El cáncer de endometrio es el principal tipo de cáncer de útero. La mayoría de los cánceres de endometrio son adenocarcinomas. El tratamiento del cáncer de endometrio se basa en agentes únicos y combinaciones de quimioterapia tradicional que han demostrado su eficacia en otros cánceres (por ejemplo, de mama y de ovario). Las principales quimioterapias para tratar el cáncer de endometrio son doxorrubicina o taxano con un agente de platino.
- 10 La supervivencia general con estas terapias es de aproximadamente un año. Es evidente que hay margen de mejora y necesidad de seguir explorando nuevas terapias en el entorno metastásico.

### Esófago

- 15 Los tipos más comunes de cáncer de esófago son el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. El cáncer de esófago con frecuencia se diagnostica en una etapa avanzada, porque no hay signos o síntomas tempranos. El régimen con ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino (FOLFOX) y los dobles de platino se usan comúnmente para tratar el cáncer de esófago. Estas terapias ofrecen una eficacia limitada, logrando una mediana de supervivencia de aproximadamente 11 meses. Por lo tanto, existe una gran necesidad no satisfecha
- 20 de crear terapias más eficaces que puedan mejorar la supervivencia en el entorno de primera línea. El pronóstico empeora aún más a medida que los pacientes avanzan a través de líneas terapéuticas posteriores en las que no existen patrones bien definidos, dejando que los médicos elijan entre una variedad de regímenes y, con mayor frecuencia, dependan de FOLFOX, ácido folínico, fluorouracilo e hidroclicloruro de irinotecán (FOLFIRI), o un taxano de segunda línea. La monoterapia es habitual en el entorno de tercera línea, con irinotecán, capecitabina y gemcitabina como los agentes más utilizados. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes se tratan realmente con una segunda línea de terapia, y eso disminuye adicionalmente a menos de un tercio de los pacientes que reciben una tercera línea, destacando la necesidad de más opciones de tratamiento a lo largo de la evolución de la enfermedad.

### Cabeza y cuello

- Los cánceres de cabeza y cuello incluyen cánceres de labio y cavidad oral, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) y laringe. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello comienzan en las células escamosas. Para el
- 35 cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado y metastásico, la terapia sistémica, con o sin cirugía o radioterapia, se convierte en la principal modalidad de tratamiento. El cisplatino, solo o en combinación con 5-FU es la base de la terapia sistémica. En los Estados Unidos, se prefiere Erbitux (cetuximab) en combinación con carboplatino y 5-FU para la primera línea, erbitux para segunda línea y erbitux o xeloda (capecitabina) para tercera línea. En Europa Occidental, el cisplatino más 5-FU (fluorouracilo) es el régimen preferido de primera línea, se prefiere docetaxel para la segunda línea, mientras que erbitux se administra con mayor frecuencia a pacientes de tercera línea. Erbitux fue
- 40 aprobado recientemente para el cáncer de cabeza y cuello en Japón, donde tegafur/gimeracil/oteracil (TS-1) se utiliza mucho como monoterapia en la enfermedad recidivante. Los cánceres de cabeza y cuello en estadio IV generalmente no son curables. La mayoría de los pacientes reciben terapia sistémica paliativa o quimiorradioterapia. En algunos casos, la quimiorradioterapia puede reducir el estadio del tumor, haciendo así operables a los pacientes. El pronóstico del cáncer de cabeza y cuello metastásico/recurrente es generalmente malo, con una mediana de
- 45 supervivencia de menos de un año, lo que representa un área de gran necesidad no satisfecha donde se necesitan terapias más eficaces. Ha habido cambios sutiles en los regímenes de terapia sistémica utilizados en el entorno metastásico en los últimos años. La escasez de opciones se refleja en la fuerte reducción de pacientes que pasan a recibir terapia sistémica de tercera línea: más de un tercio han fallecido y más de un cuarto no pueden, ya sea por la toxicidad del tratamiento o por el avance de su enfermedad, soportar un tratamiento posterior.

50

### NSCLC

- El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Hay dos tipos principales de cáncer de pulmón, basado en la histología de las células: cáncer de pulmón microcítico y no
- 55 microcítico. El NSCLC es el tipo más común de cáncer de pulmón (85-90 % de todos los casos). En NSCLC, la histología del tumor y el estado de los biomarcadores influyen en gran medida en qué régimen recibirá un paciente, y el tratamiento de referencia es significativamente diferente para cada segmento de pacientes. El tratamiento de referencia actual para pacientes con NSCLC de histología escamosa (que representa aproximadamente el 20 % de NSCLC) es una quimioterapia basada en platino, con mayor frecuencia carboplatino más paclitaxel (CarboTaxol), abraxane (nab-paclitaxel) o gemcitabina. Para pacientes con tumores no escamosos (ya sea adenocarcinoma o histologías de células grandes con estado EGFR/ALK de tipo silvestre o desconocido), el tratamiento de referencia sigue siendo una cadena principal de platino, pero puede combinarse con Alimta (pemetrexed), Avastin (bevacizumab) o ambos. Para pacientes con una mutación de EGFR o ALK, el tratamiento de referencia es un
- 60 inhibidor de la tirosina cinasa - Tarceva (erlotinib) y Gilotrif (Giotrif en Europa y Japón, afatinib) para pacientes con mutación de EGFR; Xalkori (crizotinib) y Zykadia (ceritinib) para pacientes con mutación de ALK, estos pacientes con mutaciones de EGFR/ALK, normalmente reciben tras la recaída un régimen de terapia sistémica de primera línea
- 65

como se describe anteriormente para pacientes de tipo silvestre no escamoso, o una nueva generación de fármaco dirigido a EGFR o un fármaco dirigido a ALK de nueva generación. A pesar de los recientes avances en la terapia, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. En su conjunto, los tratamientos actuales no se consideran satisfactorios para la mayoría de los pacientes con NSCLC, con la posible excepción de pacientes en estadio muy temprano. En la enfermedad en estadio avanzado, la quimioterapia ofrece mejoras modestas en la mediana de supervivencia, aunque la supervivencia general es mala. Se ha demostrado que la quimioterapia mejora la calidad de vida de estos pacientes. Con la falta de una terapia dirigida aprobada para el tratamiento de primera línea del NSCLC escamoso, ciertamente, existe una gran necesidad no satisfecha en esta población en términos de nuevas opciones de tratamiento.

#### Ovário

El tipo más común de cáncer de ovario es el cáncer epitelial de ovario. Los estadios y el tratamiento son los mismos para cánceres de epitelio ovárico, trompa de Falopio y peritoneales primarios. Los dobletes de platino son el tratamiento de referencia de primera línea en el cáncer de ovario avanzado. Casi todos los pacientes con enfermedad avanzada recibirán tratamiento inicial con quimioterapia, y se puede lograr una mediana de supervivencia general (SG) de casi cuatro años en pacientes tratados con carboplatino más paclitaxel. A pesar de que los resultados de supervivencia parecen mejores que muchos otros tipos de tumores avanzados, en realidad, esta enfermedad se caracteriza normalmente por múltiples recaídas y numerosas líneas de quimioterapia. La mayor necesidad no satisfecha en el cáncer de ovario es la terapia para pacientes que son resistentes a o no pueden tolerar la terapia basada en platino. Estos pacientes tienen muy pocas opciones de tratamiento. Las terapias de agente único que se utilizan para tratar este subconjunto de pacientes incluyen paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (PLD, por sus siglas en inglés) y topotecán. La tasa de remisión está en el intervalo del 10-15 % y la supervivencia general es de aproximadamente 12 meses. En 2014, la FDA aprobó avastin (bevacizumab) en combinación con paclitaxel, PLD o topotecán como tratamiento para este subconjunto de pacientes. La combinación de avastin con quimioterapia potenció el tiempo de supervivencia sin progresión de 3,4 meses para la quimioterapia sola a 6,8 meses.

#### Pancreático

La mayoría de los cánceres de páncreas se forman en células exocrinas. Estos tumores no secretan hormonas y no provocan signos ni síntomas. Esto dificulta el diagnóstico temprano de este tipo de cáncer de páncreas. Para la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas exocrino, los tratamientos actuales no curan el cáncer. La gemcitabina se ha establecido sólidamente como el patrón en el que basar el tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que no han recibido quimioterapia. La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico recién diagnosticado que se tratan con quimioterapia reciben un régimen basado en gemcitabina. Sin embargo, la mediana de supervivencia general es de solo 5,9 meses, uno de los peores pronósticos entre todos los tipos de tumores, destacando la necesidad de crear terapias más eficaces en el entorno de primera línea. Ha habido cierto éxito reciente en la mejora de la supervivencia general con la llegada del régimen con ácido folínico, 5-FU, irinotecán, oxaliplatino (FOLFIRINOX), que mostró una SG de 11,1 meses en pacientes de primera línea (Conroy, NEJM, 2011). Sin embargo, la gemcitabina todavía se considera un tratamiento de referencia.

#### Próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres en los Estados Unidos, después del cáncer de piel, y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres. Casi todos los cánceres de próstata son adenocarcinomas. El cáncer de próstata con frecuencia no presenta síntomas tempranos y generalmente crece muy lentamente. La mayoría de los hombres con cáncer de próstata son mayores de 65 años y no mueren a causa de la enfermedad. Las mayores necesidades no satisfechas en el cáncer de próstata son mejores terapias para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés). El CRPC se define clínicamente por el nivel de testosterona (50 ng/ml) que existe después de la castración quirúrgica o la castración química con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés). El CRPC muestra diferentes estadios: no metastásico, metastásico asintomático/mínimamente sintomático de primera línea, metastásico sintomático de primera línea, pretratado con docetaxel de segunda línea, de segunda línea sin tratamiento previo con docetaxel y de tercera línea (p. ej., pacientes tratados previamente tanto con docetaxel como con una terapia hormonal de nueva generación). Debido a que la supervivencia disminuye a medida que el paciente atraviesa estos entornos, la mayor necesidad no satisfecha en el cáncer de próstata actualmente es el segmento de tercera línea, ya que esos pacientes tienen opciones limitadas.

En consecuencia, sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha para los pacientes que padecen cualquiera de los cánceres mencionados anteriormente y otros cánceres que expresan TF.

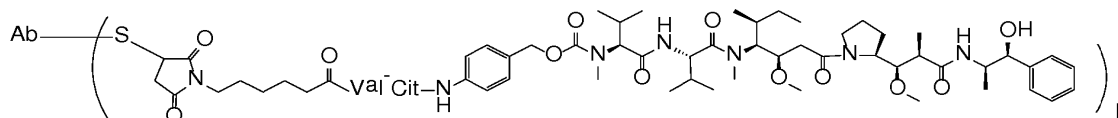
Es un objeto de la presente invención proporcionar métodos para tratar tales cánceres sólidos, conocidos por expresar TF. Se han descrito y caracterizado previamente anticuerpos anti-TF y ADC anti-TF en los documentos WO 2010/066803 y WO 2011/157741 respectivamente, que se pueden utilizar en dichos métodos, sin embargo, elegir una pauta posológica terapéutica para un conjugado de anticuerpo-fármaco no es sencillo, ya que es difícil predecir

cómo el equilibrio entre eficacia y seguridad está influenciado por la frecuencia de dosificación. Un pauta posológica semanal, tal como en la presente invención, se ha demostrado que es eficaz para un conjugado de anticuerpo anti-CD30-fármaco (US 2011/0268751). Sin embargo, debido a que CD30 es una diana que tiene una expresión limitada en tejido sano y en células en reposo en condiciones no patológicas y se expresa principalmente en células hematológicas activadas y no en otros órganos del organismo, esto no predice nada para determinar una pauta posológica eficaz y segura, para un conjugado de anticuerpo dirigido a TF-fármaco ya que el TF se expresa ampliamente en tejidos sanos tales como células epiteliales del pulmón, tracto gastrointestinal, cuello de útero, vejiga, pecho y piel, materia gris en el cerebro y médula espinal, tejido adiposo, células mononucleares, cardiomiocitos, músculo liso y células del penacho glomerular, así como del tejido tumoral. Además, TF es una diana que se internaliza rápidamente. Esto puede dar como resultado una buena eficacia, pero también podría inducir más efectos secundarios, con dosis frecuentes. Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar cánceres sólidos que expresan TF. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una nueva pauta posológica para un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco para su uso en un método de tratamiento de dichos cánceres. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una nueva pauta posológica para un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco cuya pauta posológica es más eficaz y/o más segura y/o tiene menos efectos secundarios que la pauta posológica de dosificación una vez cada tres semanas.

### Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solamente con fines de información. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los conjugados y composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Los presentes inventores han creado una nueva pauta posológica semanal durante tres semanas consecutivas seguida de un período de reposo de una semana de ADC anti-TF de acuerdo con las reivindicaciones, que proporciona un régimen terapéutico más eficaz en comparación con el régimen de una dosis cada tres semanas y que tiene un perfil de tolerabilidad aceptable a pesar de la dosificación frecuente y la expresión ubicua en células normales. En consecuencia, la presente invención se refiere a un ADC anti-TF para su uso en el tratamiento de cánceres sólidos donde el ADC anti-TF se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos de una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable, donde el mAb es un anticuerpo anti-TF, S es un átomo de azufre del anticuerpo, p es de 3-5, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde la composición farmacéutica se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos de una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana sin ninguna administración del ADC anti-TF, por lo que cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis del ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

Las expresiones "factor tisular", "TF", "CD142", "antígeno del factor tisular", "antígeno TF" y "antígeno CD142" se usan indistintamente en el presente documento y, salvo que se especifique otra cosa, incluyen cualquier variante, isoforma y homólogo de especies del factor tisular humano que se expresan de manera natural por células o se expresan en células transfectadas con el gen del factor tisular. El factor tisular puede ser la secuencia de registro de Genbank NP\_001984 como se usa en el ejemplo 1 del documento WO 2011/157741.

El término "inmunoglobulina" se refiere a una clase de glicoproteínas estructuralmente relacionadas que consisten en dos pares de cadenas polipeptídicas, un par de cadenas ligeras (L) de bajo peso molecular y un par de cadenas pesadas (H), interconectadas las cuatro por enlaces disulfuro. La estructura de las inmunoglobulinas se ha caracterizado bien. Véase, por ejemplo, Fundamental Immunology Cap. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Brevemente, cada cadena pesada normalmente está compuesta por una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como V<sub>H</sub> o VH) y una región constante de cadena pesada (C<sub>H</sub> o CH). La región constante de cadena pesada está compuesta normalmente de tres dominios, C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 y C<sub>H</sub>3. Cada cadena ligera está compuesta normalmente por una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como

V<sub>L</sub> o VL) y una región constante de cadena ligera (C<sub>L</sub> o CL). La región constante de la cadena ligera está compuesta normalmente de un dominio, C<sub>L</sub>. Las regiones V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad (o regiones hipervariables, que pueden ser hipervariables en secuencia y/o en forma de bucles definidos estructuralmente), también denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> está compuesta normalmente de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (véase también Chothia y Lesk J. Mol. Biol. 196, 901-917 (1987)). Normalmente, la numeración de los restos de aminoácidos en esta región se realiza mediante el método descrito en Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.<sup>a</sup> Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) (expresiones tales como numeración de restos de dominio variable como en Kabat o de acuerdo con Kabat en el presente documento se refieren a este sistema de numeración para dominios variables de cadena pesada o dominios variables de cadena ligera). Usando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real de un péptido puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento o inserción en, una FR o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir un solo inserto de aminoácido (resto 52a de acuerdo con Kabat) después del resto 52 de la CDR2 de V<sub>H</sub> y restos insertados (por ejemplo, restos 82a, 82b y 82c, etc. de acuerdo con Kabat) después del resto 82 de la FR de cadena pesada. La numeración de Kabat de los restos puede determinarse para un anticuerpo dado por alineación en las regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "convencional".

El término "anticuerpo" (Ab, por sus siglas en inglés) en el contexto de la presente invención se refiere a una molécula de inmunoglobulina, un fragmento de una molécula de inmunoglobulina, o un derivado de cualquiera de los mismos, que tiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno en condiciones fisiológicas normales con una semivida de períodos de tiempo significativos, tal como al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente una hora, al menos aproximadamente dos horas, al menos aproximadamente cuatro horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas o más, aproximadamente 48 horas o más, aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7 o más días, etc., o cualquier otro período relevante definido funcionalmente (tal como un tiempo suficiente para inducir, promover, potenciar y/o modular una respuesta fisiológica asociada con la unión del anticuerpo al antígeno y/o un tiempo suficiente para que el anticuerpo reclute una actividad efectora). Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de la molécula de inmunoglobulina contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos (Ab) pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del hospedador, incluyendo varias células del sistema inmunitario (tal como las células efectoras) y componentes del sistema del complemento tal como C1q, el primer componente de la vía clásica de activación del complemento. Como se indica anteriormente, el término anticuerpo en el presente documento, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente, incluye fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno. Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo se puede realizar mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión abarcados en el término "anticuerpo" incluyen (i) un fragmento Fab' o Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub> y C<sub>H</sub>1, o un anticuerpo monovalente como se describe en el documento WO2007059782 (Genmab A/S); (ii) fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, fragmentos bivalentes que comprenden dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste esencialmente en los dominios V<sub>H</sub> y C<sub>H</sub>1; (iv) un fragmento Fv que consiste esencialmente en los dominios V<sub>L</sub> y V<sub>H</sub> de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de dAb (Ward *et al.*, Nature 341, 544-546 (1989)), que consiste esencialmente en un dominio V<sub>H</sub> y también denominados anticuerpos de dominio (Holt *et al.*; Trends Biotechnol. nov de 2003;21(11):484-90); (vi) camélido o nanocuerpos (Revet *et al.*; Expert Opin Biol Ther. enero de 2005; 5(1):111-24) y (vii) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Asimismo, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V<sub>L</sub> y V<sub>H</sub>, están codificados por genes separados, pueden unirse, utilizando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que permite producirlos como una sola cadena de proteína en la que se emparejan las regiones V<sub>L</sub> y V<sub>H</sub> para formar moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv), véanse por ejemplo Bird *et al.*, Science 242, 423-426 (1988) y Huston *et al.*, PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)). Dichos anticuerpos monocatenarios están abarcados en el término anticuerpo a menos que se indique lo contrario o lo indique claramente el contexto. Aunque dichos fragmentos generalmente se incluyen dentro del significado de anticuerpo, colectivamente y cada uno independientemente son características exclusivas de la presente invención, mostrando diferentes propiedades biológicas y utilidad. Estos y otros fragmentos de anticuerpos útiles en el contexto de la presente invención se analizan con más detalle en el presente documento. También debe entenderse que el término anticuerpo, salvo que se especifique otra cosa, también incluye anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés), polipéptidos similares a anticuerpos, tales como anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados, y fragmentos de anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente al antígeno (fragmentos de unión a antígeno) proporcionados por cualquier técnica conocida, tal como escisión enzimática, síntesis de péptidos y técnicas recombinantes. Un anticuerpo generado puede poseer cualquier isotipo.

En el contexto de la presente invención, el término "ADC" se refiere a un conjugado de anticuerpo y fármaco, que en el contexto de la presente invención se refiere a un anticuerpo anti-TF, que está acoplado a otro residuo como se describe en la presente solicitud.

Un "anticuerpo anti-TF" es un anticuerpo como se describe anteriormente, que se une específicamente al antígeno factor tisular o al antígeno del factor tisular.

La expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*). Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas.

En una realización preferida, se aísla el anticuerpo del conjugado de anticuerpo-fármaco o del conjugado de anticuerpo-fármaco de la invención. Un "anticuerpo aislado" o "conjugado de anticuerpo fármaco aislado" como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a un anticuerpo o conjugado de anticuerpo fármaco que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente al factor tisular está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos del factor tisular). Un conjugado de anticuerpo-fármaco aislado como se usa en el presente documento pretende hacer referencia a un conjugado de anticuerpo-fármaco que también está sustancialmente libre de "toxina libre", donde "toxina libre" pretende significar una toxina que no está conjugada con el anticuerpo. La expresión "sustancialmente libre de" como se usa en relación con la toxina puede significar en particular que menos del 5 %, tal como menos del 4 %, o menos del 3 %, o menos del 2 %, o menos del 1,5 %, o menos del 1 %, o menos del 0,5 % de fármaco no conjugado está presente cuando se determina como se describe en el ejemplo 16 del documento WO 2011/157741. Un anticuerpo aislado o un conjugado de anticuerpo-fármaco aislado que se une específicamente a un epítipo, isoforma o variante del factor tisular humano puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, de otras especies (como homólogos de especies de factor tisular). Por otra parte, un anticuerpo aislado o un conjugado de anticuerpo-fármaco puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos. En una realización de la presente invención, dos o más anticuerpos monoclonales o conjugados de anticuerpo-fármaco "aislados" que tienen diferentes especificidades de unión a antígeno se combinan en una composición bien definida.

Cuando se usa en el presente documento en el contexto de dos o más anticuerpos, la expresión "compite con" o "compite de forma cruzada con" indica que los dos o más anticuerpos compiten por la unión a TF, por ejemplo, compiten por la unión a TF en el ensayo como se describe en el ejemplo 12 del documento WO 10/066803. Para algunos pares de anticuerpos, la competencia como en el ensayo del ejemplo 12 del documento WO 10/066803 solamente se observa cuando un anticuerpo se recubre sobre la placa y el otro se utiliza para competir, y no al revés. La expresión "compite con" cuando se usa en el presente documento también pretende cubrir tales combinaciones de anticuerpos.

Las expresiones "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal" como se usan en el presente documento se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. El anticuerpo monoclonal o la composición del mismo pueden ser anticuerpos conjugados con fármacos de acuerdo con la presente invención. Una composición de anticuerpo monoclonal presenta una única especificidad de unión y afinidad por un epítipo en particular. En consecuencia, la expresión "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a anticuerpos que presentan una única especificidad de unión que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse mediante un hibridoma que incluye un linfocito B obtenido de un animal no humano transgénico o transcrómico, tal como un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de cadena pesada y un transgén de cadena ligera humanos, fusionados a una célula inmortalizada.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "unión" o "se une específicamente" en el contexto de la unión de un anticuerpo a un antígeno predeterminado normalmente es una unión con una afinidad correspondiente a una KD de aproximadamente  $10^{-7}$  M o menos, tal como aproximadamente  $10^{-8}$  M o menos, tal como aproximadamente  $10^{-9}$  M o menos, aproximadamente  $10^{-10}$  M o menos, o aproximadamente  $10^{-11}$  M o incluso menos cuando se determina mediante, por ejemplo, tecnología de resonancia de plasmón de superficie (SPR, por sus siglas en inglés) en un instrumento BIAcore 3000 que usa el antígeno como el ligando y el anticuerpo como el analito, y se une al antígeno predeterminado con una afinidad correspondiente a una KD que es al menos diez veces menor, tal como al menos 100 veces menor, por ejemplo, al menos 1000 veces menor, tal como al menos 10.000 veces menor, por ejemplo, al menos 100.000 veces menor que su afinidad por unirse a un antígeno no específico (p. ej., BSA, caseína) que no sea el antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado. La cantidad con la que la afinidad es menor depende de la KD del anticuerpo, de modo que cuando la KD del anticuerpo es muy baja (es decir, el anticuerpo es muy específico), entonces, la cantidad con la que la afinidad por el antígeno es menor que la afinidad por un antígeno no específico puede ser de al menos 10.000 veces.

El término " $k_d$  ( $s^{-1}$ )", como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno concreta. Dicho valor también se denomina valor  $k_{off}$ .

El término " $k_a$ "( $M^{-1} \times s^{-1}$ ), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno concreta.

El término " $K_D$ "(M), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno concreta.

El término " $K_A$ "( $M^{-1}$ ), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de asociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno concreta y se obtiene dividiendo la  $k_a$  por la  $k_d$ .

Como se usa en el presente documento, el término "internalización", cuando se usa en el contexto de un anticuerpo contra TF incluye cualquier mecanismo por el cual el anticuerpo se internaliza en una célula que expresa TF desde la superficie celular. La internalización de un anticuerpo se puede evaluar en un ensayo directo o indirecto en el que se mide el efecto de un conjugado o complejo de anticuerpo-toxina internalizado (tal como, p. ej., el ensayo anti-kappa-ETA' del ejemplo 15 del documento WO 2011/157741 o el ensayo de internalización y destrucción celular del ejemplo 18 del documento WO 2011/157741). Generalmente, se utiliza un ensayo directo para medir la internalización de conjugados de anticuerpo-fármaco, tal como el ensayo descrito en el ejemplo 18 del documento WO 2011/157741, mientras que los ensayos indirectos pueden usarse para medir la internalización de anticuerpos que después se incuban previamente con un anticuerpo conjugado secundario, tal como el ensayo descrito en el ejemplo 15 del documento WO 2011/157741.

Los anticuerpos pueden comprender variantes funcionales de la región  $V_L$ , región  $V_H$  o una o más CDR de los anticuerpos de los ejemplos. Una variante funcional de una  $V_L$ ,  $V_H$ , o CDR utilizada en el contexto de un anticuerpo anti-TF permite además que el anticuerpo conserve al menos una proporción sustancial (al menos aproximadamente un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más) de la afinidad/avidez y/o la especificidad/selectividad del anticuerpo precursor y, en algunos casos, dicho un anticuerpo anti-TF puede estar asociado con una mayor afinidad, selectividad y/o especificidad que el anticuerpo precursor.

Dichas variantes funcionales conservan normalmente una identidad de secuencia significativa con el anticuerpo precursor. El porcentaje de identidad entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartido por las secuencias (es decir, % de homología =  $n^\circ$  de posiciones idénticas/ $n^\circ$  total de posiciones  $\times$  100), teniendo en cuenta el número de huecos y la longitud de cada hueco, que es necesario introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias, puede realizarse usando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitantes a continuación.

Puede determinarse el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos usando el programa GAP en el paquete informático GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando una matriz NWSgapdna.CMP y una ponderación por hueco de 40, 50, 60, 70 u 80 y una ponderación por longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos también se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller, Comput. Appl. Biosci 4, 11-17 (1988)) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de ponderación por restos PAM120, una penalización por longitud de hueco de 12 y una penalización por hueco de 4. Además, puede determinarse el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos usando el algoritmo de Needleman y Wunsch, (J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970)) que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete informático GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), utilizando o bien una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250 y una ponderación por hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y una ponderación por longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

La secuencia de variantes de CDR puede diferir de la secuencia de la CDR de las secuencias de anticuerpo precursor a través de sustituciones mayoritariamente conservativas; por ejemplo, al menos aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 50 % o más, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 75 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 85 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 65-99 %, tal como aproximadamente el 96 %, 97 % o 98 %) de las sustituciones en la variante son sustituciones conservativas de restos de aminoácidos.

La secuencia de variantes de CDR puede diferir de la secuencia de la CDR de las secuencias de anticuerpo precursor a través de sustituciones mayoritariamente conservativas; por ejemplo, al menos 10, tal como al menos 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 de las sustituciones en la variante son reemplazos conservativos de restos de aminoácidos. En una realización, las sustituciones son solamente sustituciones conservativas de restos de aminoácidos. En una realización, hay un total de no más de 3 sustituciones de aminoácidos conservativas sobre la región CDR precursora completa, tal como 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en las regiones CDR de  $V_H$  y  $V_L$  en total.

En el contexto de la presente invención, las sustituciones conservativas pueden definirse mediante sustituciones dentro de las clases de aminoácidos reflejadas en una o más de las siguientes tres tablas:



**Clases de restos de aminoácidos para sustituciones conservativas**

Restos ácidos	Asp (D) y Glu (E)
Restos básicos	Lys (K), Arg (R) e His (H)
Restos hidrófilos no cargados	Ser (S), Thr (T), Asn (N) y Gln (Q)
Restos alifáticos no cargados	Gly (G), Ala (A), Val (V), Leu (L) e Ile (I)
Restos no polares no cargados	Cys (C), Met (M) y Pro (P)
Restos aromáticos	Phe (F), Tyr (Y) y Trp (W)

**Clases de sustituciones de restos de aminoácidos conservativas alternativas**

5

1	A	S	T
2	D	E	
3	N	Q	
4	R	K	
5	I	L	M
6	F	Y	W

**Clasificaciones de restos de aminoácidos físicas y funcionales alternativas**

Restos que contienen grupos alcohólicos	S y T
Restos alifáticos	I, L, V y M
Restos asociados a cicloalqueno	F, H, W e Y
Restos hidrófobos	A, C, F, G, H, I, L, M, R, T, V, W e Y
Restos cargados negativamente	D y E
Restos polares	C, D, E, H, K, N, Q, R, S y T
Restos cargados positivamente	H, K y R
Restos pequeños	A, C, D, G, N, P, S, T y V
Restos muy pequeños	A, G y S
Restos implicados en la formación de giros	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P y T
Restos flexibles	Q, T, K, S, G, P, D, E y R

- 10 Los grupos de sustituciones más conservativas incluyen: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina y asparagina-glutamina. También se pueden formular grupos adicionales de aminoácidos utilizando los principios descritos en, p. ej., Creighton (1984) *Proteins: Structure and Molecular Properties* (2ª Ed. 1993), W.H. Freeman and Company.
- 15 En una realización de la presente invención, la conservación en términos de propiedades hidropáticas/hidrófilas y del peso/tamaño del resto también se conserva sustancialmente en una CDR variante en comparación con una CDR de un anticuerpo de los ejemplos (p. ej., la clase de ponderación, la puntuación hidropática, o ambas secuencias se conservan al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o más (por ejemplo, aproximadamente 65-99 %)). Por ejemplo, las sustituciones conservativas de restos pueden también o como alternativa basarse en la sustitución de grupos de conservación fuertes o débiles basados en peso, que se conocen en la técnica.
- 25 La conservación de restos similares puede medirse también o como alternativa mediante una puntuación de similitud, de acuerdo con lo determinado por el uso de un programa BLAST (por ejemplo, BLAST 2.2.8 disponible a través del NCBI usando BLOSUM62 con configuraciones convencionales, Apertura de hueco = 11 y Extensión de hueco = 1). Las variantes adecuadas presentan normalmente al menos aproximadamente un 45 %, tal como al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, o más (por ejemplo, aproximadamente un 70-99 %) de similitud con el péptido precursor.
- 30

Como se usa en el presente documento, "isotipo" se refiere a la clase de inmunoglobulina (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE o IgM) que está codificada por genes de región constante de cadena pesada.

35

El término "epítipo" significa una proteína determinante capaz de unirse específicamente a un anticuerpo. Los epítopos generalmente consisten en agrupaciones superficiales de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y generalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión al primero pero no al segundo se pierde en presencia de disolventes desnaturizantes. El epítipo puede comprender restos de aminoácidos directamente implicados en la unión (también denominado componente inmunodominante del epítipo) y otros restos de aminoácidos, que no están directamente implicados en la unión,

40

tales como restos de aminoácidos que se bloquean de manera eficaz por el péptido de unión a antígeno (en otras palabras, el resto de aminoácido está dentro de la huella del péptido que se une específicamente al antígeno).

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo humano "deriva de" una secuencia de línea germinal particular si el anticuerpo se obtiene de un sistema que utiliza secuencias de inmunoglobulina humana, por ejemplo, inmunizando un ratón transgénico que lleva genes de inmunoglobulina humana o explorando una biblioteca de genes de inmunoglobulina humana, y donde el anticuerpo humano seleccionado es al menos un 90 %, tal como al menos un 95 %, por ejemplo, al menos un 96 %, tal como al menos un 97 %, por ejemplo, al menos un 98 %, o tal como al menos un 99 % idéntico en secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Normalmente, fuera de la CDR3 de cadena pesada, un anticuerpo humano derivado de una secuencia de la línea germinal humana concreta no mostrará más de 20 diferencias de aminoácidos, por ejemplo, no más de 10 diferencias de aminoácidos, tal como no más de 9, 8, 7, 6 o 5, por ejemplo, no más de 4, 3, 2 o 1 diferencias de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibe el crecimiento" (por ejemplo, refiriéndose a células, tal como células tumorales) pretende incluir cualquier disminución medible en el crecimiento celular cuando se pone en contacto con un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco en comparación con el crecimiento de las mismas células que no están en contacto con un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco, p. ej., la inhibición del crecimiento de un cultivo celular en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 100 %. Dicha disminución en el crecimiento celular puede producirse por una variedad de mecanismos ejercidos por el anticuerpo anti-TF y el fármaco, ya sea individualmente o en combinación, p. ej., fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCP, por sus siglas en inglés), citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC, por sus siglas en inglés), citotoxicidad mediada por el complemento (CDC, por sus siglas en inglés) y/o apoptosis, o detención del ciclo celular en G2/M y apoptosis tal como puede inducirse por una interacción de la auristatina con tubulina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "célula efectora" se refiere a una célula inmunitaria que está implicada en la fase efectora de una respuesta inmunitaria, en contraposición con las fases innata y de activación de una respuesta inmunitaria. Células inmunitarias ilustrativas incluyen una célula de origen mieloide o linfoide, por ejemplo, linfocitos (tal como linfocitos B y linfocitos T, incluidos linfocitos T citolíticos (CTL)), células citolíticas, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, monocitos, eosinófilos, células polimorfonucleares, tal como neutrófilos, granulocitos, mastocitos y basófilos. Algunas células efectoras expresan receptores de Fc específicos (FcR) y llevan a cabo funciones inmunitarias específicas. En algunas realizaciones, una célula efectora es capaz de inducir ADCC, tal como un linfocito citolítico natural, capaz de inducir ADCC. Por ejemplo, monocitos, macrófagos, que expresan FcR están implicados en la destrucción específica de células diana y en la presentación de antígenos a otros componentes del sistema inmunitario o en la unión a células que presentan antígenos. En algunas realizaciones, una célula efectora puede fagocitar un antígeno diana o una célula diana. La expresión de un FcR particular en una célula efectora puede estar regulada por factores humorales, tales como citocinas. Por ejemplo, se ha descubierto que la expresión de FcγRI está regulada positivamente por interferón γ (IFN-γ) y/o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Esta expresión potenciada aumenta la actividad citotóxica de las células portadoras de FcγRI contra las células diana. Una célula efectora puede fagocitar o lisar un antígeno diana o una célula diana.

El término "vector", como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a una molécula de un ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular en el que pueden unirse segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector vírico, donde pueden unirse segmentos de ADN adicionales en el genoma vírico. Determinados vectores son capaces de replicarse de manera autónoma en una célula hospedadora en la que se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano y vectores episómicos de mamífero). Otros vectores (tales como vectores no episómicos de mamífero) pueden integrarse en el genoma de una célula hospedadora tras su introducción en la célula hospedadora y de este modo se replican junto con el genoma del hospedador. Por otra parte, determinados vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están unidos operativamente. Dichos vectores se citan en el presente documento como "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión útiles en las técnicas de ADN recombinante se encuentran normalmente en forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, los términos "plásmido" y "vector" pueden usarse indistintamente, ya que el plásmido es la forma de vector más comúnmente usada. Sin embargo, la presente invención pretende incluir dichas formas de vectores de expresión diferentes, tales como vectores víricos (tal como retrovirus, adenovirus y virus adenoasociados defectuosos para la replicación), que tienen funciones equivalentes.

La expresión "célula hospedadora recombinante" (o simplemente "célula hospedadora"), como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión. Debe entenderse que dichos términos pretenden hacer referencia no solamente a la célula objeto en particular, sino también a la descendencia de dicha célula. Debido a que pueden producirse determinadas modificaciones en generaciones posteriores debido a una mutación o a influencias ambientales, dicha descendencia, de hecho, puede no ser idéntica a la célula progenitora, pero aun así se incluyen dentro del alcance de la expresión "célula

hospedadora", tal como se usa en el presente documento. Las células hospedadoras recombinantes incluyen, por ejemplo, transfectomas, tales como las células CHO, células HEK293, células NS/0 y células linfocíticas.

El término "transfectoma", como se usa en el presente documento, incluye células hospedadoras eucariotas recombinantes que expresan el anticuerpo, tales como las células CHO, células NS/0, células HEK293, células vegetales u hongos, incluidas las células de levadura.

La expresión "animal no humano transgénico" se refiere a un animal no humano que tiene un genoma que comprende uno o más transgenes o transcromosomas de cadena pesada y/o ligera humanas (integrados o no integrados en el ADN genómico natural del animal) y que es capaz de expresar anticuerpos completamente humanos. Por ejemplo, un ratón transgénico puede tener un transgén de cadena ligera humana y un transgén de cadena pesada humana o un transcromosoma de cadena pesada humana, de manera que el ratón produce anticuerpos anti-TF humanos cuando se inmuniza con antígeno TF y/o con células que expresan TF. El transgén de cadena pesada humana puede integrarse en el ADN cromosómico del ratón, como es el caso de los ratones transgénicos, por ejemplo, ratones HuMAb, tales como ratones HCo7, HCo17, HCo20 o HCo12, o el transgén de cadena pesada humana puede mantenerse extracromosómicamente, como es el caso de los ratones KM transcromosómicos como se describe en el documento WO02/43478. Dichos ratones transgénicos y transcromosómicos (denominados colectivamente en el presente documento "ratones transgénicos") son capaces de producir múltiples isotipos de anticuerpos monoclonales humanos contra un antígeno dado (tal como IgG, IgA, IgM, IgD y/o IgE) al experimentar recombinación V-D-J e intercambio de isotipo. También se pueden utilizar animales no humanos transgénicos para la producción de anticuerpos contra un antígeno específico mediante la introducción de genes que codifican dicho anticuerpo específico, por ejemplo, uniendo operativamente los genes a un gen que se expresa en la leche del animal.

"Tratamiento" se refiere a la administración de una cantidad eficaz de un compuesto terapéuticamente activo de la presente invención con el fin de aliviar, mejorar, detener o erradicar (curar) síntomas o estados patológicos.

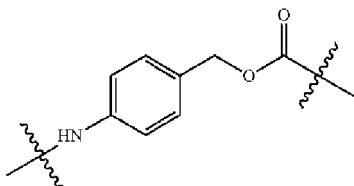
Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco puede variar dependiendo de factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo o porción de anticuerpo se ve sobrepasado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Un anticuerpo antiidiotípico (Id) es un anticuerpo que reconoce determinantes únicos asociados generalmente con el sitio de unión a antígeno de un anticuerpo.

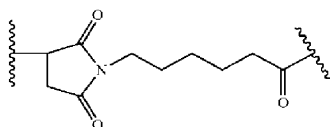
La abreviatura "MMAE" se refiere a monometil auristatina E.

Las abreviaturas "vc" y "val-cit" se refieren al dipéptido valina-citrulina.

La abreviatura "PAB" se refiere al espaciador de autoinmolación:



La abreviatura "MC" se refiere al ensanchador maleimidocaproilo:



Anti-TF-MC-vc-PAB-MMAE se refiere a un anticuerpo contra TF humano conjugado con el fármaco MMAE a través de un enlazador MC-vc-PAB.

# ES 2 877 527 T3

Región VH		Secuencia
SEQ ID NO: 1	VH 011	EVQLLESQGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGDYTTY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP WGYLDLSDWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 2	VH 011, CDR1	GFTFSNYA
SEQ ID NO: 3	VH 011, CDR2	ISGSGDYT
SEQ ID NO: 4	VH 011, CDR3	ARSPWGGYYLD S
SEQ ID NO: 5	VH 098	QVQLVQSGAE VRKPGSSVKV SCKASGGSFN NYPIFWVRQA PGQGFEWMGR IIPILGITAY AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELNSLRSED TAVYYCAGGD DLDADFIDWGQ GTMVSVSS
SEQ ID NO: 6	VH 098, CDR1	GGSFNNYP
SEQ ID NO: 7	VH 098, CDR2	IIPILGIT
SEQ ID NO: 8	VH 098, CDR3	AGGDDLDADF I
SEQ ID NO: 9	VH 111	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAGSGFTFN RYAMYWVRQA PGKGLDWVAV ISNDGINKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDH TMVRGAFDYW GQGTTLTVSS
SEQ ID NO: 10	VH 111, CDR1	GFTFNRYA
SEQ ID NO: 11	VH 111, CDR2	ISNDGINK
SEQ ID NO: 12	VH 111, CDR3	ARDHTMVRGA FDY
SEQ ID NO: 13	VH 114	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCVASGFTVS NDGMHWVRQA PGKGLEWVAL IWYDGVNKNY ADSVKGRFTI SRDKSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARRP GTFYGLDVWGQ QGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 14	VH 114, CDR1	GFTVSN DG
SEQ ID NO: 15	VH 114, CDR2	IWYDGVNK
SEQ ID NO: 16	VH 114, CDR3	ARRPGTFYGL DV
Región VL		
SEQ ID NO: 17	VL 011	DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO: 18	VL 011, CDR1	QGISSR
SEQ ID NO: 19	VL 011, CDR2	AAS
SEQ ID NO: 20	VL 011, CDR3	QQYNSYPYT
SEQ ID NO: 21	VL 098	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQGIS SWLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO: 22	VL 098, CDR1	QGISSW
SEQ ID NO: 23	VL 098, CDR2	AAS
SEQ ID NO: 24	VL 098, CDR3	QQYNSYPYT
SEQ ID NO: 25	VL 111	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRTATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPLTFGG GTKVEIK
SEQ ID NO: 26	VL 111, CDR1	QSVSSY
SEQ ID NO: 27	VL 111, CDR2	DAS
SEQ ID NO: 28	VL 111, CDR3	QQRSNWPLT

(continuación)

Región VH		Secuencia
SEQ ID NO: 29	VL 114	EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSLTFGG GTKVEIK
SEQ ID NO: 30	VL 114, CDR1	QSVSSSY
SEQ ID NO: 31	VL 114, CDR2	GAS
SEQ ID NO: 32	VL 114, CDR3	QQYGSSLT

HuMab anti-TF 011 es un anticuerpo IgG1,κ monoclonal completamente humano, de longitud completa que comprende la secuencia VH de la SEQ ID NO: 1 y la secuencia VL de la SEQ ID NO: 17.

5 HuMab anti-TF 098 es un anticuerpo IgG1 monoclonal completamente humano, κ de longitud completa que comprende la secuencia VH de la SEQ ID NO: 5 y la secuencia VL de la SEQ ID NO: 21.

10 HuMab anti-TF 111 es un anticuerpo IgG1,κ monoclonal completamente humano, de longitud completa que comprende la secuencia VH de la SEQ ID NO: 9 y la secuencia VL de la SEQ ID NO: 25.

HuMab anti-TF 114 es un anticuerpo IgG1,κ monoclonal completamente humano, de longitud completa que comprende la secuencia VH de la SEQ ID NO: 13 y la secuencia VL de la SEQ ID NO: 29.

15 La producción y caracterización de los anticuerpos y los ADC se describe con más detalle en el documento WO 2011/157741.

#### Otros aspectos de la invención

20 La presente invención se refiere en una realización, a un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco (ADC anti-TF) para su uso de acuerdo con las reivindicaciones, que comprende un anticuerpo anti-TF que se ha conjugado con una auristatina mediante un enlazador, dicho ADC anti-TF para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde el ADC anti-TF se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos que comprenden la administración una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana sin  
25 ninguna administración de ADC anti-TF de modo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis de ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

La presente invención se refiere a un ADC anti-TF que comprende un anticuerpo anti-TF seleccionado del grupo que consiste en:

30 (i) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 18, una  
35 región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 20,

(iii) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7, y una  
40 región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 22, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 23, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24, o

45 (iii) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 11, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 26, una  
50 región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 27, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 28, o

(iv) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 14, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15, y  
55 una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 16 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 30, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 31, y una región CDR3 que

tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 32, o

(v) una variante de cualquiera de dichos anticuerpos, donde dicha variante tiene como máximo 1,2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en dichas secuencias, donde el anticuerpo se ha conjugado con una auristatina a través de un enlazador, dicho ADC anti-TF para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde el ADC anti-TF se administra a un sujeto que lo necesita una vez a la semana como una dosis única semanal durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana de modo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis de ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

Por lo tanto, se proporciona una nueva pauta posológica para el ADC anti-TF, proporcionando dicha pauta posológica un régimen terapéutico eficaz y que tiene un perfil de tolerabilidad aceptable a pesar de la dosificación frecuente. En particular, esta pauta posológica puede ser una ventaja porque es más eficaz en comparación con el régimen de una dosis cada tres semanas cuando se usa para tratar el mismo tipo de cánceres sólidos. Otra ventaja de este régimen puede ser que tiene un mejor perfil de seguridad.

En determinadas realizaciones de la invención, el anticuerpo del TF-ADC comprende

(i) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, o

(ii) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, o

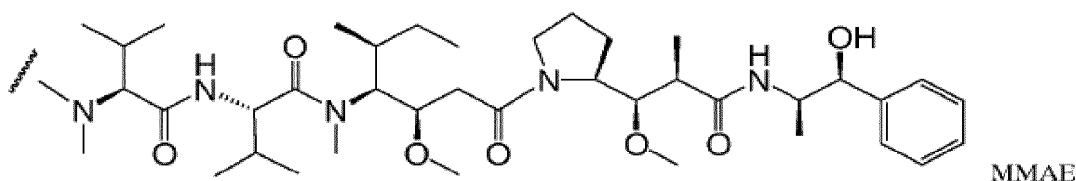
(iii) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25, o

(iv) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29. En una realización preferida de la invención, el anticuerpo anti-TF del ADC es el anticuerpo que tiene (i) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 18, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 20.

En una realización preferida de la invención, el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa.

En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 monoclonal completamente humano, tal como una IgG1,κ.

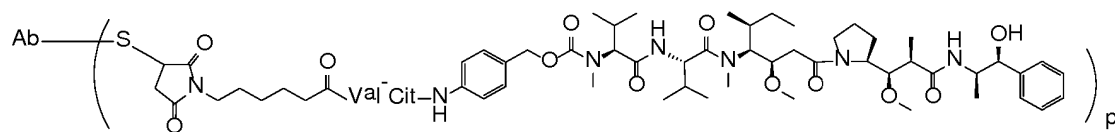
En una realización adicional de la invención, el fármaco conjugado del TF-ADC es monometil auristatina E (MMAE):



donde la línea ondulada indica el sitio de unión del enlazador.

En una realización, el enlazador del conjugado de anticuerpo-fármaco para el uso de la invención se une a restos sulfhidrilo del anticuerpo anti-TF obtenidos por reducción (parcial) del anticuerpo anti-TF.

En una realización de la invención, el enlazador-auristatina del conjugado de anticuerpo-fármaco para el uso de la presente invención es vcMMAE:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE (vcMMAE)

donde p indica un número de 1 a 8, S representa un resto sulfidrido del anticuerpo anti-TF y Ab designa el anticuerpo anti-TF. En una realización preferida, p es 4 de modo que cada molécula de anticuerpo anti-TF se conjuga con cuatro moléculas de MMAE.

En consecuencia, en una realización preferida de la invención, el anticuerpo anti-TF es el anticuerpo monoclonal 011 de modo que el ADC anti-TF es el anti-TF HuMab 011-MC-vc-PAB-MMAE.

## Protocolo

En una realización preferida de la presente invención, el TF-ADC para el uso de la presente invención se administra como dosis únicas semanales durante tres semanas consecutivas en un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dosis se administrará como una única dosis semanal los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Por lo tanto, se proporciona un pauta posológica en la que el sujeto a tratar recibe una dosis semanal única durante tres semanas consecutivas seguida de una semana de reposo. Este programa de tratamiento también puede denominarse "ciclo de tratamiento semanal" en el presente documento y es el mismo que "el ciclo de tratamiento de cuatro semanas (28 días)". La presente invención abarca realizaciones donde el sujeto permanece en el ciclo de tratamiento de cuatro semanas durante al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más ciclos. En otra realización, el sujeto permanece en este ciclo de tratamiento entre 2 y 20 ciclos, tal como entre 2 y 15 ciclos, tal como entre 2 y 12 ciclos, tal como 2 ciclos, 3 ciclos, 4 ciclos, 5 ciclos, 6 ciclos, 7 ciclos, 8 ciclos, 9 ciclos, 10 ciclos, 11 ciclos o 12 ciclos en los que cada ciclo es de 28 días como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento de cuatro semanas se administra durante no más de 3, no más de 4, no más de 5 o no más de 6 ciclos de tratamiento de cuatro semanas.

La dosis semanal del TF-ADC para el uso de la invención es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto, tal como una dosis de 0,9 mg/kg o una dosis de 1,0 mg/kg o una dosis de 1,1 mg/kg o una dosis de 1,2 mg/kg o una dosis de 1,3 mg/kg o una dosis de 1,4 mg/kg o una dosis de 1,5 mg/kg o una dosis de 1,6 mg/kg o una dosis de 1,7 mg/kg o una dosis de 1,8 mg/kg o una dosis de 1,9 mg/kg o una dosis de 2,0 mg/kg o una dosis de 2,1 mg/kg o una dosis de 2,2 mg/kg o una dosis de 2,3 mg/kg.

En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de 0,8 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 0,9 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,1 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,3 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,4 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,6 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,7 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 1,9 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 2,0 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 2,1 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 2,2 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de aproximadamente 2,3 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis semanal del conjugado de anticuerpo-fármaco será de 2,4 mg/kg de peso corporal.

En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 0,9 mg/kg de peso corporal durante al menos cuatro ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana como una dosis única durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.





aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal durante al menos nueve ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

- [illegible]





5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal durante ocho ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

5 En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal durante nueve ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

10 En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal durante 10 ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

15 En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal durante 11 ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

20 En una realización de la invención, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra a una dosis de aproximadamente 1,8 mg/kg de peso corporal durante 12 ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

25 En determinadas realizaciones de la invención, la dosis semanal del TF-ADC para el uso de la invención es una dosis fija de entre 50 mg y 200 mg, tal como una dosis de 60 mg o una dosis de 70 mg o una dosis de 80 mg o una dosis de 90 mg o una dosis de 100 mg o una dosis de 110 mg o una dosis de 120 mg o una dosis de 130 mg o una dosis de 140 mg o una dosis de 150 mg o una dosis de 160 mg o una dosis de 170 mg o una dosis de 180 mg o una dosis de 190 mg o una dosis de 200 mg.

El TF-ADC se administra preferentemente como monoterapia. El término "monoterapia" significa que el TF-ADC es el único agente anticanceroso administrado al sujeto durante el ciclo de tratamiento. Sin embargo, se pueden administrar otros agentes terapéuticos al sujeto. Por ejemplo, se pueden administrar agentes antiinflamatorios u otros agentes administrados a un sujeto con cáncer para tratar los síntomas asociados con el cáncer, pero no el cáncer subyacente en sí mismo, incluyendo, por ejemplo, inflamación, dolor, pérdida de peso y la enfermedad general durante el período de monoterapia. También, los agentes administrados para tratar los posibles efectos secundarios del TF-ADC pueden administrarse durante el período de monoterapia. Un sujeto que se está tratando mediante los presentes métodos preferentemente habrá completado cualquier tratamiento previo con agentes anticancerosos antes de la administración del TF-ADC. En algunas realizaciones, el sujeto habrá completado cualquier tratamiento previo con agentes anticancerígenos al menos 1 semana (preferentemente 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas) antes del tratamiento con TF-ADC. El sujeto tampoco se tratará, preferentemente, con ningún agente anticanceroso adicional durante al menos 2 semanas (preferentemente al menos 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas) después de completar el primer ciclo de tratamiento con el conjugado de anticuerpo-fármaco y preferentemente durante al menos 2 semanas (preferentemente al menos 3, 4, 5, 6, 7 u 8 semanas) después de completar la última dosis del conjugado de anticuerpo-fármaco.

### Terapia de mantenimiento

50 En alguna realización, el sujeto comenzará la terapia de mantenimiento después de una o más, preferentemente dos o más, tal como después de 3 o 4 o 5 o 6 o 7 u 8 o 9 o 10 u 11 o después de 12 ciclos de ciclos de tratamiento de cuatro semanas.

55 En algunas realizaciones, el sujeto comenzará la terapia de mantenimiento después de una evaluación que indique que el sujeto tiene poco o ningún cáncer detectable, p. ej., después de una evaluación que indique que el sujeto ha tenido una remisión completa.

60 Como se usa en el presente documento, la terapia de mantenimiento se refiere a la terapia con el conjugado de anticuerpo-fármaco, pero con un programa de administración reducido, ya sea en dosis iguales o diferentes. Durante la terapia de mantenimiento, el conjugado de anticuerpo-fármaco se administra preferentemente una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada 6 semanas, una vez cada 7 semanas o una vez cada 8 semanas. Se prefiere que se administre una vez cada tres semanas, tal como el día 1 de un ciclo de 21 días.

65 En consecuencia, en algunas realizaciones, se puede decir que los ciclos de dosificación semanales de tres dosis en 28 días son ciclos de tratamiento inicial que van seguidos de una terapia de mantenimiento, cuya terapia se

administra preferentemente una vez cada tres semanas, es decir, en ciclos de tres semanas o ciclos de 21 días.

En determinadas realizaciones, la dosis del TF-ADC administrada durante la terapia de mantenimiento puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2,4 mg/kg en ciclos de 21 días como una dosis única el día 1 y después nuevamente el día 22 y así sucesivamente.

En una realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2,4 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,1 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,2 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,3 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,4 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,5 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,6 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,7 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,8 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1,9 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 2,0 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 2,1 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 2,2 mg/kg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 2,3 mg/kg.

En determinadas realizaciones, la dosis del TF-ADC administrada durante la terapia de mantenimiento puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg en ciclos de 21 días como una dosis única el día 1 y después nuevamente el día 22 y así sucesivamente.

En una realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 60 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 70 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 80 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 90 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 100 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 110 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 120 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 130 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 140 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 150 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 160 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 170 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 180 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 190 mg. En otra realización, la dosis del TF-ADC para la terapia de mantenimiento es una dosis de aproximadamente 200 mg.

En determinadas realizaciones, la terapia de mantenimiento se administra en ciclos de 21 días y el número de ciclos es entre 2 y 20, tal entre 2 y 15 ciclos, tal como 2 ciclos, 3 ciclos, 4 ciclos, 5 ciclos, 6 ciclos, 7 ciclos, 8 ciclos, 9 ciclos, 10 ciclos, 11 ciclos o 12 ciclos o 13 ciclos o 14 ciclos o 15 ciclos.

En otra realización, la terapia de mantenimiento se administra en ciclos de 21 días hasta que se detecta la remisión parcial o total del cáncer o hasta que una evaluación del sujeto revela que es innecesaria una terapia de mantenimiento adicional.

En consecuencia, la presente invención incluye realizaciones donde a un sujeto se le administrará una única dosis semanal del TF-ADC durante tres semanas consecutivas seguida de un período de reposo de una semana en ciclos de tratamiento de cuatro semanas durante una serie de ciclos seguidos de un tratamiento de mantenimiento donde se administra la dosis al sujeto con TF-ADC una vez cada tres semanas en ciclos de tres semanas durante varios ciclos.

En una realización, los sujetos a tratar con la presente invención son sujetos que han sido diagnosticados con un cáncer que expresa factor tisular o sujetos que se sospecha que tienen dicho tumor.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de cabeza y cuello.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de ovario.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de cuello de útero.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de endometrio.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de vejiga

5 En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de próstata, tal como cáncer de próstata resistente a la castración.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de esófago.

10 En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de pulmón, tal como cáncer de pulmón no microcítico.

En una realización de la invención, el cáncer sólido es cáncer de páncreas.

15 En otras realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en tumores del sistema nervioso central, cáncer de mama, específicamente cáncer de mama triple negativo, cáncer gástrico o de estómago, cáncer de hígado y biliar, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, melanoma maligno, sarcoma, tumores de origen primario desconocido, cáncer de piel, glioma, cáncer de cerebro, útero y recto.

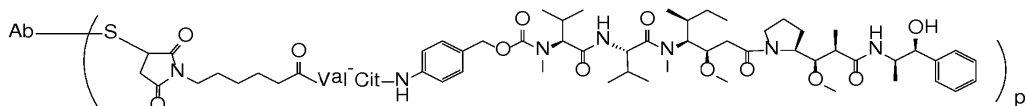
20 La presente invención incluye TF-ADC para su uso en el tratamiento de un sujeto recién diagnosticado y que no se ha tratado previamente por un cáncer que expresa TF. Los ADC para el uso de la presente invención también se pueden usar para tratar sujetos con un cáncer que expresa TF refractario y/o recidivante.

25 Un sujeto con un cáncer que expresa TF refractario es un sujeto, que no ha respondido a una terapia anterior contra el cáncer, es decir, el sujeto continúa experimentando progresión de la enfermedad a pesar de la terapia.

Un sujeto con un cáncer que expresa TF recidivante es un sujeto que ha respondido a una terapia anterior contra el cáncer para la enfermedad en un momento, pero ha tenido una reaparición o una mayor progresión de la enfermedad después de la remisión.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el conjugado de anticuerpo-fármaco como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores. En una realización, la composición farmacéutica comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.

35 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula:



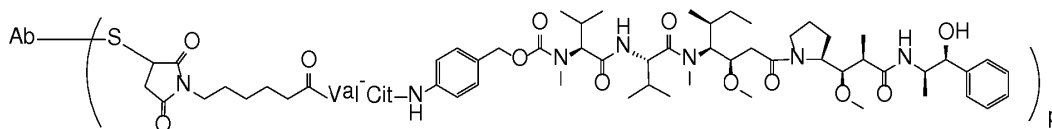
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable, donde el mAb es un anticuerpo anti-TF, S es un átomo de azufre del anticuerpo, p es de 3-5, para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde la composición farmacéutica se administra a un sujeto que lo necesita como una única dosis semanal de la composición farmacéutica y la composición farmacéutica se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana sin ninguna administración del conjugado anticuerpo anti-TF-fármaco, por lo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis del ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto. En una realización preferida, p es 4.

En una realización, la composición farmacéutica se administra como monoterapia.

50 En una realización, la invención se refiere a un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco (ADC anti-TF) para su uso en un método para tratar un cáncer sólido en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco (ADC anti-TF) que comprende un anticuerpo anti-TF que se ha conjugado con una auristatina mediante un enlazador en ciclos de tratamiento que comprenden la administración de ADC anti-TF una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguida de un período de reposo de una semana sin ninguna administración de ADC anti-TF, de modo que la duración de cada ciclo sea de 28 días, incluido el período de reposo, de acuerdo con las reivindicaciones.

60 En otra realización, la invención se refiere a un ADC anti-TF para su uso en un método para tratar un cáncer sólido en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite en ciclos que comprenden la administración de ADC anti-TF una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguida de un período de reposo de una semana sin ninguna administración de ADC anti-TF de modo que la duración de cada sea de 28 días,

incluido el período de reposo donde el ADC anti-TF es de la fórmula:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el mAb es un anticuerpo anti-TF, S es un átomo de azufre del anticuerpo, p es un número de 3-5 donde la dosis del ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

En una realización preferida, p en promedio es 4.

10

### Criterios de valoración

La respuesta a la terapia puede incluir los siguientes criterios (criterio RECIST 1.1):

	Categoría	Criterio
<i>Basándose en lesiones diana</i>	Remisión completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana. Cualquier ganglio linfático patológico debe tener una reducción en el eje corto a <10 mm.
	Remisión parcial (RP)	≥ 30 % de disminución en la suma del diámetro mayor (DM) de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los valores iniciales de DM.
	Enfermedad estable (EE)	Ni una contracción suficiente para calificar una RP ni un aumento suficiente para calificar una EP, tomando como referencia la suma más pequeña de DM durante el ensayo.
	Enfermedad progresiva (EP)	≥ 20 % (y ≥ 5 mm) de aumento en la suma de los DM de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña de los DM diana registrados durante el ensayo o la aparición de una o más lesiones nuevas.
<i>Basándose en lesiones no específicas</i>	RC	Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcadores tumorales. Todos los ganglios linfáticos deben tener un tamaño no patológico (eje corto <10 mm).
	EE	Persistencia de una o más lesiones no diana o mantenimiento del nivel de marcadores tumorales por encima de los límites normales.
	EP	Aparición de una o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de lesiones no diana existentes.

15

### Composición farmacéutica

Después de purificar los conjugados de anticuerpo anti-TF-fármaco, se pueden formular en composiciones farmacéuticas usando transportadores o excipientes farmacéuticos bien conocidos.

20

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular con transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

25

En otra realización, la composición farmacéutica se formula como se divulga en el documento WO 2015/075201.

Los transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido, deberían ser adecuados para el conjugado de anticuerpo-fármaco de la presente invención y el modo de administración elegido. La idoneidad para los transportadores y otros componentes de las composiciones farmacéuticas se determina en función de la falta de un impacto negativo significativo en las propiedades biológicas deseadas del compuesto o la composición farmacéutica elegidos de la presente invención (por ejemplo, menos de un impacto sustancial (10 % o menos de inhibición relativa), 5 % o menos de inhibición relativa, etc.) sobre la unión al antígeno.

35

Una composición farmacéutica de la presente invención también puede incluir diluyentes, cargas, sales, tampones, detergentes (por ejemplo, un detergente no iónico, tal como Tween-20 o Tween-80), estabilizantes (p. ej., azúcares o aminoácidos sin proteínas), conservantes, fijadores de tejidos, solubilizantes y/u otros materiales adecuados para su



inclusión en una composición farmacéutica.

Las células cancerosas que sobreexpresan TF pueden ser dianas particularmente buenas para los conjugados de anticuerpo anti-TF-fármaco de la invención, ya que se pueden unir más anticuerpos por célula. Por tanto, en una realización, un paciente con cáncer que se va a tratar con un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco de la invención es un paciente, por ejemplo, un paciente con cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer colorrectal a quien se le ha diagnosticado una o más mutaciones en K-ras y/o una o más mutaciones en p53 en sus células tumorales. La expresión de TF está bajo el control de dos eventos de transformación principales que impulsan la progresión de la enfermedad (activación del oncogén K-ras e inactivación del supresor tumoral p53), de una manera dependiente de MEK/proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y fosfatidilinositol 3'-cinasa (PI3K) (Yu *et al.* (2005) Blood 105:1734).

La composición farmacéutica se puede administrar por cualquier vía y modo adecuados. Las vías de administración adecuadas de un conjugado de anticuerpo-fármaco de la presente invención son bien conocidas en la técnica y pueden seleccionarse por los expertos en la materia.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra por vía parenteral.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en el presente documento, se refieren a modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, generalmente por inyección, e incluyen inyección e infusión epidérmica, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratendinosa, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intracraneal, intratorácica, epidural e intraesternal.

En una realización, la composición farmacéutica se administra mediante inyección o infusión intravenosa o subcutánea.

Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de isotonicidad, antioxidantes y agentes retardantes de la absorción adecuados y similares que son fisiológicamente compatibles con el conjugado de anticuerpo-fármaco de la presente invención.

Ejemplos de transportadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen agua, solución salina, suero salino tamponado con fosfato, etanol, dextrosa, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y aceite de sésamo, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, goma de tragacanto y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y/o diversos tampones. Otros transportadores son bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Se conoce bien en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco de la presente invención, se contempla el uso de los mismos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Se puede mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender antioxidantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito de sodio, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender agentes de isotonicidad, tales como azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol, glicerol o cloruro sódico en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración elegida, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de dispersión, conservantes o tampones, que puede potenciar la vida útil o la eficacia de la composición farmacéutica. El conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco de la presente invención se puede preparar

- con transportadores que protegerán el compuesto contra una liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Dichos transportadores pueden incluir gelatina, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, polímeros biodegradables, biocompatibles tales como acetato de etilen vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica. Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones se conocen generalmente por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.
- En una realización, el conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco de la presente invención puede formularse para garantizar una distribución adecuada *in vivo*. Los transportadores farmacéuticamente aceptables para administración parenteral incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Se conoce bien en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los compuestos activos complementarios también se pueden incorporar en las composiciones.
- Las composiciones farmacéuticas para inyección generalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una concentración alta de fármaco. El transportador puede ser un medio de dispersión o disolvente acuoso o no acuoso que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como glicerol, manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes, por ejemplo, como se enumera anteriormente, según sea necesario, seguido de microfiltración de esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios, por ejemplo, de los enumerados anteriormente.
- En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ejemplos de métodos de preparación son el secado al vacío y el criosecado (liofilización) que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente esterilizada por filtración.
- Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de microfiltración de esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, ejemplos de métodos de preparación son el secado al vacío y el criosecado (liofilización) que producen un polvo del conjugado anticuerpo anti-TF-fármaco más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos previamente esterilizada por filtración.
- Listado de secuencias**
- <110> Genmab A/S
- <120> NUEVAS PAUTAS POSOLÓGICAS PARA CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-TF-FÁRMACO
- <130> P/0094-WO
- <160> 32
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 118
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

# ES 2 877 527 T3

<220>  
<223> N/A

<400> 1

5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 2  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> N/A

15

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala  
1 5

20

<210> 3  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> N/A

<400> 3

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr  
1 5

30

<210> 4  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> N/A  
  
 10 <400> 4  
  
                   Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser  
                   1                  5                  10  
  
 15 <210> 5  
       <211> 118  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
       <223> N/A  
  
       <400> 5  
  
                   Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser  
                   1                  5                  10                  15  
  
                   Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Asn Asn Tyr  
                   20                  25                  30  
  
                   Pro Ile Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met  
                   35                  40                  45  
  
                   Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                  55                  60  
  
                   Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
                   65                  70                  75                  80  
  
                   Met Glu Leu Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                  90                  95  
  
                   Ala Gly Gly Asp Asp Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
                   100                  105                  110  
  
                   Met Val Ser Val Ser Ser  
                   115  
  
 25  
  
 30 <210> 6  
       <211> 8  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
       <220>  
       <223> N/A

# ES 2 877 527 T3

<400> 6

Gly Gly Ser Phe Asn Asn Tyr Pro  
1 5

5

<210> 7  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> N/A

<400> 7

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Thr  
1 5

15

<210> 8  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20

<220>  
<223> N/A

25

<400> 8

Ala Gly Gly Asp Asp Leu Asp Ala Phe Asp Ile  
1 5 10

30

<210> 9  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> N/A

<400> 9

# ES 2 877 527 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr  
20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val  
35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ile Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp His Thr Met Val Arg Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 10  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A  
<400> 10

Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr Ala  
1 5

<210> 11  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A  
<400> 11

Ile Ser Asn Asp Gly Ile Asn Lys  
1 5

<210> 12  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> N/A  
 5 <400> 12  
     Ala Arg Asp His Thr Met Val Arg Gly Ala Phe Asp Tyr  
     1                    5                    10  
 10 <210> 13  
     <211> 119  
     <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial  
 15 <220>  
     <223> N/A  
     <400> 13  
     Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
     1                    5                    10                    15  
     Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Asp  
                     20                    25                    30  
     Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                    40                    45  
     Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Val Asn Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
     50                    55                    60  
     Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
     65                    70                    75                    80  
     Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                    90                    95  
     Ala Arg Arg Pro Gly Thr Phe Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly  
                     100                    105                    110  
     Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                     115  
 20 <210> 14  
     <211> 8  
     <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
     <223> N/A  
     <400> 14  
 30

# ES 2 877 527 T3

		Gly Phe Thr Val Ser Asn Asp Gly
		1 5
5	<210> 15	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> N/A	
	<400> 15	
		Ile Trp Tyr Asp Gly Val Asn Lys
		1 5
15	<210> 16	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> N/A	
	<400> 16	
		Ala Arg Arg Pro Gly Thr Phe Tyr Gly Leu Asp Val
25		1 5 10
	<210> 17	
	<211> 107	
	<212> PRT	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> N/A	
35	<400> 17	
		Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
		1 5 10 15
		Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg
		20 25 30
		Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
		35 40 45
		Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
		50 55 60
		Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
		65 70 75 80



# ES 2 877 527 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

5 <210> 18  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> N/A  
<400> 18

Gln Gly Ile Ser Ser Arg  
1 5

15 <210> 19  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> N/A  
<400> 19

Ala Ala Ser  
1

25 <210> 20  
<211> 9  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A  
35 <400> 20

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

40 <210> 21  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> N/A  
<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

50

# ES 2 877 527 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 22  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A

<400> 22

Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
1 5

<210> 23  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A

<400> 23

Ala Ala Ser  
1

<210> 24  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A

<400> 24

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

# ES 2 877 527 T3

5 <210> 25  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> N/A  
  
 10 <400> 25  
  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu  
 85 90 95  
  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
  
 15 <210> 26  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 20 <223> N/A  
  
 <400> 26  
  
 Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 1 5  
  
 25 <210> 27  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> N/A  
  
 <400> 27  
  
 35

# ES 2 877 527 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 28  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> N/A  
<400> 28

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr  
1 5

15 <210> 29  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> N/A  
<400> 29

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu  
85 90 95

25 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

30 <210> 30  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> N/A  
<400> 30

# ES 2 877 527 T3

		Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
		1 5
5	<210> 31 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> N/A  <400> 31	
		Gly Ala Ser
		1
15	<210> 32 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> N/A  <400> 32	
25		Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
		1 5

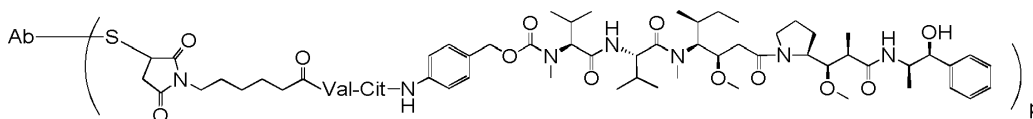
## REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo anti-TF-fármaco (ADC anti-TF) que comprende un anticuerpo anti-TF seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 18, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 20,
- (ii) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 22, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 23, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24, o
- (iii) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 11, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 26, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 27, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 28, o
- (iv) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 14, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 16 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 30, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 31, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 32, o
- (v) una variante de cualquiera de dichos anticuerpos definidos en (i) a (iv), donde dicha variante tiene como máximo 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos conservativas en las seis secuencias CDR,

donde el anticuerpo se ha conjugado con una auristatina a través de un enlazador, dicho ADC anti-TF para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde el ADC anti-TF se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos que comprenden la administración una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana sin ninguna administración de ADC anti-TF de modo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis de ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

2. Un ADC anti-TF de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el mAb es un anticuerpo anti-TF,

S es un átomo de azufre del anticuerpo,

p es un número de 3-5,

para su uso en un método de tratamiento de un cáncer sólido donde el ADC anti-TF se administra a un sujeto que lo necesita en ciclos que comprenden la administración una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguido de un período de reposo de una semana sin ninguna administración de ADC anti-TF de modo que la duración de cada ciclo es de 28 días, incluido el período de reposo, donde la dosis de ADC anti-TF es entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto.

3. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 2, donde el anticuerpo anti-TF se selecciona del grupo que consiste en:

- (i) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 18, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 20,
- (ii) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de

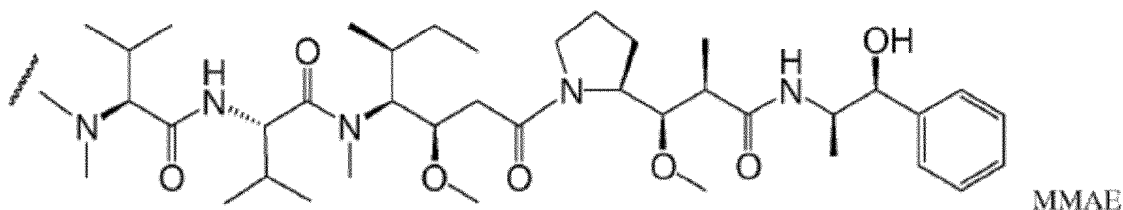
aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 22, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 23, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24, o  
 (iii) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 11, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 26, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 27, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 28, o  
 (iv) un anticuerpo anti-TF que tiene una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 14, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 16 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 30, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 31, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 32, o  
 (v) una variante de cualquiera de dichos anticuerpos definidos en (i) a (iv), donde dicha variante tiene como máximo 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos conservativas en dichas seis secuencias CDR.

4. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el anticuerpo anti-TF comprende

- (i) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, o
- (ii) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21, o
- (iii) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25, o
- (iv) una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 y una región VL que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29.

5. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el anticuerpo anti-TF es el anticuerpo que tiene (i) una región VH que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3, y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4 y una región VL que comprende una región CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 18, una región CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19 y una región CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 20.

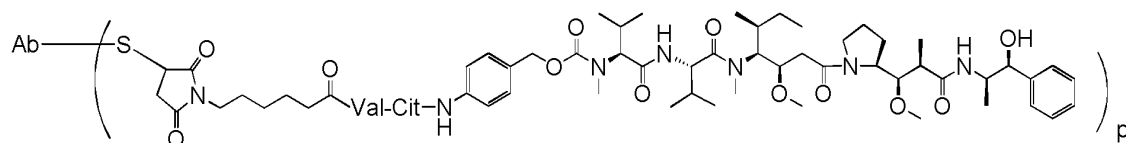
6. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, donde la auristatina es monometil auristatina E (MMAE):



donde la línea ondulada indica el sitio de unión del enlazador.

7. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el enlazador está unido a restos sulfidrilo del anticuerpo anti-TF obtenidos por reducción (parcial) del anticuerpo anti-TF.

8. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el enlazador-auristatina es vcMMAE:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE (vcMMAE)

donde p indica un número de 3-5, preferentemente 4, S representa un resto sulfhidrido del anticuerpo anti-TF y Ab designa el anticuerpo anti-TF.

9. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 2 u 8, donde el número p medio es 4.

10. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra los días 1, 8 y 15 en el ciclo de 28 días.

11. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la dosis de ADC anti-TF de entre 0,8 mg/kg y 2,4 mg/kg del peso corporal del sujeto, es una dosis de 0,9 mg/kg o una dosis de 1,0 mg/kg o una dosis de 1,1 mg/kg o una dosis de 1,2 mg/kg o una dosis de 1,3 mg/kg o una dosis de 1,4 mg/kg o una dosis de 1,5 mg/kg o una dosis de 1,6 mg/kg o una dosis de 1,7 mg/kg o una dosis de 1,8 mg/kg o una dosis de 1,9 mg/kg o una dosis de 2,0 mg/kg o una dosis de 2,1 mg/kg o una dosis de 2,2 mg/kg o una dosis de 2,3 mg/kg.

12. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el número de ciclos de 28 días es entre 2 y 20, preferentemente el número de ciclos es entre 2 y 15, tal como entre 2 y 12, tal como 2 ciclos, 3 ciclos, 4 ciclos, 5 ciclos, 6 ciclos, 7 ciclos, 8 ciclos, 9 ciclos, 10 ciclos, 11 ciclos o 12 ciclos.

13. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra durante al menos cuatro ciclos de tratamiento de 28 días y en dichos ciclos el ADC anti-TF en cada ciclo de tratamiento se administra una vez a la semana a una dosis de 0,9 mg/kg de peso corporal durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo sin ninguna administración del conjugado de anticuerpo-fármaco.

14. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra a una dosis de 0,9 mg/kg de peso corporal durante al menos cinco ciclos de tratamiento de 28 días, tal como 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 ciclos de tratamiento y en dichos ciclos el ADC anti-TF se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

15. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra a una dosis de 0,9 mg/kg de peso corporal y donde el cáncer sólido es:

- a. cáncer de cabeza y cuello;
- b. cáncer de pulmón no microcítico;
- c. cáncer de cuello de útero; o
- d. cáncer de ovario.

16. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el ADC anti-TF se administra a una dosis de 1,2 mg/kg de peso corporal y donde el cáncer sólido es cáncer de ovario.

17. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y la reivindicación 16, donde el ADC anti-TF se administra a una dosis de 1,2 mg/kg de peso corporal durante al menos cuatro ciclos de tratamiento de 28 días, tal como 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 ciclos de tratamiento y en dichos ciclos el ADC anti-TF se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

18. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el ADC anti-TF se administra a una dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal durante al menos cuatro ciclos de tratamiento de 28 días, tal como 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 ciclos de tratamiento y en dichos ciclos el ADC anti-TF se administra una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana de reposo.

19. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el tratamiento va seguido de una terapia de mantenimiento.

20. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 19, donde la dosis administrada de ADC anti-TF para la terapia de mantenimiento es de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2,4 mg/kg de peso corporal, tal como una dosis de 1,1 mg/kg o una dosis de 1,2 mg/kg o una dosis de 1,3 mg/kg o una dosis de 1,4 mg/kg o una dosis de 1,5 mg/kg o una dosis de 1,6 mg/kg o una dosis de 1,7 mg/kg o una dosis de 1,8 mg/kg o una dosis de 1,9 mg/kg o una dosis de 2,0 mg/kg o una dosis de 2,1 mg/kg o una dosis de 2,2 mg/kg o una dosis de



2,3 mg/kg.

21. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 19 o 20, donde la terapia de mantenimiento se administra en una pauta posológica de una dosis cada tres semanas, tal como el día 1 de un ciclo de 21 días.
- 5 22. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 21, donde la terapia de mantenimiento se administra en ciclos de 21 días y el número de ciclos es entre 2 y 20 tal como entre 2 y 15 ciclos, tal como 2 ciclos, 3 ciclos, 4 ciclos, 5 ciclos, 6 ciclos, 7 ciclos, 8 ciclos, 9 ciclos, 10 ciclos, 11 ciclos o 12 ciclos o 13 ciclos o 14 ciclos o 15 ciclos.
- 10 23. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el cáncer sólido se selecciona del grupo que comprende cánceres de páncreas, cabeza y cuello, ovario, cuello de útero, endometrio, vejiga, próstata, esófago o pulmón.
- 15 24. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 23 donde el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente a la castración.
- 25 25. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 23 donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.
- 20 26. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el cáncer sólido expresa TF.
- 25 27. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el sujeto tiene un cáncer sólido que expresa TF recidivante o refractario.
- 30 28. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra como monoterapia.
- 30 29. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra como parte de una terapia de combinación.
- 35 30. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se encuentra en una composición farmacéutica.
- 35 31. El ADC anti-TF para el uso de la reivindicación 30 donde dicha composición farmacéutica comprende además un transportador farmacéuticamente aceptable.
32. El ADC anti-TF para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el ADC anti-TF se administra como inyección o infusión, preferentemente como infusión intravenosa.