



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116322787 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202180053328.8

(22) 申请日 2021.06.29

(30) 优先权数据

63/045,448 2020.06.29 US

63/094,571 2020.10.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/067855 2021.06.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/002940 EN 2022.01.06

(71) 申请人 展马博联合股份有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 R·A·兰格瓦拉

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 陈扬扬 李政璋

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书97页
序列表8页 附图7页

(54) 发明名称

抗组织因子抗体-药物偶联物及其在癌症治
疗中的用途

(57) 摘要

本发明提供治疗对象中的癌症例如晚期宫
颈癌的方法和组合物,例如通过给予与组织因子
(TF) 结合的抗体-药物偶联物。本发明还提供制
品和组合物,其包括能与TF结合的、用来治疗癌
症(例如晚期宫颈癌)的所述抗体-药物偶联物。

1. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象先前已用贝伐珠单抗治疗。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为0。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为1。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述对象小于65岁。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用以下治疗:

a) 紫杉醇和顺铂,

b) 紫杉醇和卡铂,或

c) 紫杉醇和托泊替康。

6. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象先前未用贝伐珠单抗治疗。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为0。

8. 如权利要求6所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为1。

9. 如权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述对象小于65岁。

10. 如权利要求6-9中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用以下治疗:

a) 紫杉醇和顺铂,

b) 紫杉醇和卡铂,或

c) 紫杉醇和托泊替康。

11. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述对象小于65岁。

13. 如权利要求11或12任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用以下治疗:

a) 紫杉醇和顺铂,

b) 紫杉醇和卡铂,或

c) 紫杉醇和托泊替康。

14. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象的ECOG评分为1。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述对象小于65岁。

16. 如权利要求14或15任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用以下治疗:

a) 紫杉醇和顺铂,

b) 紫杉醇和卡铂,或

c) 紫杉醇和托泊替康。

17. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-

药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象小于65岁。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为0。

19.如权利要求17所述的方法,其中所述对象的ECOG评分为1。

20.如权利要求17-19中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用以下治疗:

a)紫杉醇和顺铂,

b)紫杉醇和卡铂,或

c)紫杉醇和托泊替康。

21.如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中所述客观缓解率是至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

22.如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

23.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

24.如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

25.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

26.一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

27.如权利要求26所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

28.如权利要求26或27中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

29.如权利要求26-28中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

30.如权利要求26-29中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

31. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

32. 如权利要求31所述的方法,其中所述客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中所述客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

33. 如权利要求31或32中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

34. 如权利要求31-33中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

35. 如权利要求31-34中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

36. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

37. 如权利要求36所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

38. 如权利要求36或37所述的方法,其中所述客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中所述客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

40. 如权利要求36-39中任一项所述的方法,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

41. 一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

42. 如权利要求41所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

43. 如权利要求41或42中任一项所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

44. 如权利要求41-43中任一项所述的方法, 其中所述客观缓解率为约13%至约35%、任选地, 其中所述客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

45. 如权利要求41-44中任一项所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约6个月, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

46. 一种治疗对象宫颈癌的方法, 所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物, 其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物, 其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约6个月, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

47. 如权利要求46所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

48. 如权利要求46或47中任一项所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 所述对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

49. 如权利要求46-48中任一项所述的方法, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予所述抗体-药物偶联物后, 对所述抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

50. 如权利要求46-49中任一项所述的方法, 其中所述客观缓解率为至少约13%至约35%, 任选地, 其中所述客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

51. 如权利要求26-50中任一项所述的方法, 其中所述对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

52. 如权利要求26-50中任一项所述的方法, 其中所述对象先前未用贝伐珠单抗治疗。

53. 如权利要求26-52中任一项所述的方法, 其中所述对象在采用以下的治疗期间或之后经历了疾病进展:

- a) 紫杉醇和顺铂,
- b) 紫杉醇和卡铂,
- c) 紫杉醇和托泊替康,
- d) 贝伐珠单抗, 紫杉醇和顺铂,
- e) 贝伐珠单抗, 紫杉醇和卡铂, 或

f) 贝伐珠单抗, 紫杉醇和托泊替康。

54. 如权利要求26-53中任一项所述的方法, 其中所述对象小于65岁。

55. 如权利要求26-54中任一项所述的方法, 其中所述对象的ECOG评分为0。

56. 如权利要求26-54中任一项所述的方法, 其中所述对象的ECOG评分为1。

57. 如权利要求1-56中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是腺癌。

58. 如权利要求1-56中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是腺鳞癌。

59. 如权利要求1-56中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是鳞状细胞癌。

60. 如权利要求1-56中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是非鳞状细胞癌。

61. 如权利要求1-60中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌。

62. 如权利要求1-61中任一项所述的方法, 其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应, 其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

63. 如权利要求1-61中任一项所述的方法, 其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发, 其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

64. 如权利要求1-61中任一项所述的方法, 其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展, 其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

65. 如权利要求62-64中任一项所述的方法, 其中一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。

66. 如权利要求62-64中任一项所述的方法, 其中一种或多种治疗剂选自下组: 紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆, 甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体、西妥昔单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗和贝伐珠单抗。

67. 如权利要求1-66中任一项所述的方法, 其中对象不是治愈性疗法的候选人。

68. 如权利要求67所述的方法, 其中所述治愈性疗法包括放疗和/或内脏切除手术。

69. 如权利要求1-66中任一项所述的方法, 其中对象已接受过在先骨盆辐照。

70. 如权利要求1-66中任一项所述的方法, 其中对象未接受过在先骨盆辐照。

71. 如权利要求1-70中任一项所述的方法, 其中所述对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的一条在先全身治疗线。

72. 如权利要求1-70中任一项所述的方法, 其中所述对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的两条在先全身治疗线。

73. 如权利要求71或72中任一项所述的方法, 其中所述对象对采用在先全身疗法的治疗没有反应。

74. 如权利要求71或72中任一项所述的方法, 其中所述对象在采用在先全身疗法的治疗后复发。

75. 如权利要求1-74中任一项所述的方法, 其中宫颈癌是晚期宫颈癌, 例如3期或4期宫颈癌, 例如转移性宫颈癌。

76. 如权利要求1-75中任一项所述的方法, 其中所述宫颈癌是复发性宫颈癌。

77. 如权利要求1-76中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

78. 如权利要求1-77中任一项所述的方法, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、

至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。

79. 如权利要求1-78中任一项所述的方法,其中所述对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1。

80. 如权利要求1-79中任一项所述的方法,其中所述对象具有一个或多个不良事件,并且进一步被给予其他治疗剂以消除所述一个或多个不良事件或降低所述一个或多个不良事件的严重程度。

81. 如权利要求1-79中任一项所述的方法,其中所述对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防所述一个或多个不良事件或降低所述一个或多个不良事件的严重程度。

82. 如权利要求1-80中任一项所述的方法,其中所述对象具有一个或多个不良事件,并且在所述一个或多个不良事件后减少所述抗体药物偶联物的剂量。

83. 如权利要求82所述的方法,其中所述剂量从2.0mg/kg减少至1.3mg/kg。

84. 如权利要求83所述的方法,其中所述剂量从1.3mg/kg减少至0.9mg/kg。

85. 如权利要求80-84中任一项所述的方法,其中一个或多个不良事件是贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或总体身体健康恶化。

86. 如权利要求80-85中任一项所述的方法,其中所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

87. 如权利要求80-85中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

88. 如权利要求80或81所述的方法,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

89. 如权利要求1-88中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

90. 如权利要求1-89中任一项所述的方法,其中对象是人。

91. 如权利要求1-90中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物偶联物在包含所述抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

92. 一种结合至TF的抗体-药物偶联物,其用于如权利要求1-91中任一项所述的方法。

93. 一种结合至TF的抗体-药物偶联物用于制备如权利要求1-91中任一项所述的方法中所用的药物的用途。

抗组织因子抗体-药物偶联物及其在癌症治疗中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及抗组织因子(TF)抗体-药物偶联物及其用于治疗癌症(如晚期宫颈癌)的方法。

[0002] 以ASCII文本文件提交的序列列表

[0003] 下述以ASCII文本文件提交的内容通过引用其全部内容纳入本文:计算机可读形式(CRF)序列列表(文件名:761682003640SEQLIST.TXT,记录日期:2021年6月23日,大小:12KB)。

背景技术

[0004] 组织因子(TF),也称为促凝血酶原激酶、因子III或CD142,是跨膜糖蛋白,在正常生理条件下在凝血途径中发挥作用。参见Lwaleed等,2007,Biol.Res.Nurs.,9:97-107.TF是从酶原凝血酶原开始形成凝血酶所必需的。凝血酶的形成最终导致血液凝结。TF使细胞能够起始凝血级联反应,并且其起到凝血因子VII(FVII)(一种丝氨酸蛋白酶)的高亲和力受体的作用。所得的复合物提供催化事件,该催化事件负责通过特定的有限蛋白水解作用来启动凝血蛋白酶级联反应。与这些蛋白酶级联反应的作为无功能的前体进行循环的其他辅助因子不同,TF是一种高效的引发剂,当在细胞表面表达时,它是完全功能性的。在肿瘤发生中,TF在肿瘤相关的血管生成、进展和转移中发挥作用。参见Anand等,2012,Thromb.Res.,129 Suppl 1:S46-9和Foster等,2006,Clin.Chim.Acta.,364:12-21.TF表达与实体肿瘤的不良临床结果相关,而TF在宫颈癌中表达(参见Zhao等,2018,Exp.Ther.Med.,16:4075-81)。

[0005] 宫颈癌是全球第四大最常见的女性癌症,也是全球女性癌症相关死亡的第四大常见原因。复发或转移性宫颈癌(r/mCC)患者预后较差,而被诊断为转移性疾病的女性的5年生存率仅为17%。双重化疗(紫杉醇-铂或紫杉醇-托泊替康)联合贝伐珠单抗(如果适格)是目前r/mCC患者的一线(1L)护理标准(SOC)。参见Tewari等,2014,N.Engl.J.Med.,370:734-43。然而,大多数患者在1L治疗后复发,目前尚未确定二线或更晚(2L+)情况中治疗的SOC。在1L情况中采用双重化疗加贝伐珠单抗(参见Miller等,2008,Gynecol.Oncol.,110:65-70)之前,现有的2L+治疗选择(即单药化疗,贝伐珠单抗)已显示出4.5%至15%的缓解率和<8个月的中位生存期。当前1L SOC后2L+治疗结果的数据有限。单机构研究表明,2L治疗的低缓解率≤6%,三线(3L)治疗的缓解率约为3%。参见McLachlan等,2017,Clin Oncol (R.Coll.Radiol.),28:153-60。2018年,帕博利珠单抗(pembrolizumab)(抗程序性死亡1抗体)在美国获得快速批准,用于程序性死亡配体1(PD-L1)阳性(组合阳性评分≥1%)的r/mCC患者的2L+治疗。在这种情况下,帕博利珠单抗的客观缓解率(ORR)为14%,其中42%的患者先前接受过贝伐珠单抗治疗。参见默沙东公司(Corp.MSD.) KEYTRUDA®(帕博利珠单抗)注射用,静脉内使用。新泽西州怀特豪斯站:默克公司(Merck&Co.,Inc.);06/2018。入组研究的大多数患者具有鳞状组织学(92%)(同上),因此,对帕博利珠单抗在具有非鳞状组织学的患者中的功效知之甚少。大多数二线(及以上)患有复发性或转移性宫颈癌的患者

不能从采用帕博利珠单抗的治疗中获益。这些数据凸显了对更有效疗法的迫切需求,所述疗法能在更广泛的先前接受过伴或不伴贝伐珠单抗的双重化疗的r/mCC患者群中提供临床益处,且不受生物标志物表达的限制。

[0006] 本发明通过提供高度特异性和有效的抗TF抗体-药物偶联物来满足该需求,特别是用于治疗宫颈癌。

[0007] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请、专利出版物和科技文献,均通过引用整体并入本文,就好像每个单独的参考文献均已明确地和单独地指出通过引用并入。

发明内容

[0008] 本文提供一种治疗对象宫颈癌的方法,该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中抗体药物偶联物为替索土单抗维多汀(tisotumab vedotin)或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象先前已用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为0。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象先前已经用以下治疗:

[0009] a) 紫杉醇和顺铂,

[0010] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0011] c) 紫杉醇和托泊替康(topotecan)。

[0012] 本文还提供一种治疗对象宫颈癌的方法,该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中抗体药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中所述对象先前未用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为0。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象先前已经用以下治疗:

[0013] a) 紫杉醇和顺铂,

[0014] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0015] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0016] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法,该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象先前已经用以下治疗:

[0017] a) 紫杉醇和顺铂,

[0018] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0019] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0020] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法,该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为1。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象先前已经用以下治疗:

[0021] a) 紫杉醇和顺铂,

[0022] b) 紫杉醇和卡铂, 或

[0023] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0024] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法, 所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物, 其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物, 其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次, 其中所述对象小于65岁。在一些实施方式中, 对象的ECOG评分为0。在一些实施方式中, 对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中, 对象小于65岁。在一些实施方式中, 对象先前已经用以下治疗:

[0025] a) 紫杉醇和顺铂,

[0026] b) 紫杉醇和卡铂, 或

[0027] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0028] 在任何上述方法或实施方式中的一些实施方式中, 客观缓解率为约13%至约35%、任选地, 其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间(time to response)为少于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0029] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法, 该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物, 其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次, 其中客观缓解率为约13%至约35%, 任选地, 其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中, 在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0030] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法, 该方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物, 其

中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0031] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法,方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0032] 本文还提供了一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,对所述抗体-药物偶联物的持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约

26%、约28%、约30%或约33%。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0033] 本文提供了一种治疗对象宫颈癌的方法,所述方法包括给予对象结合至组织因子(TF)的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物为替索土单抗维多汀或其生物类似物,其中抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量每3周给予一次,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予所述抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中,所述客观缓解率为至少约13%至约35%,任选地,其中所述客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0034] 在任何上述方法或实施方式的一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象先前未用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象在采用以下的治疗中或之后经历疾病进展:

[0035] a) 紫杉醇和顺铂,

[0036] b) 紫杉醇和卡铂,

[0037] c) 紫杉醇和托泊替康,

[0038] d) 贝伐珠单抗,紫杉醇和顺铂,

[0039] e) 贝伐珠单抗,紫杉醇和卡铂,或

[0040] f) 贝伐珠单抗,紫杉醇和托泊替康。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为0。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中,宫颈癌是腺癌。在一些实施方式中,宫颈癌是腺鳞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是鳞状细胞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是非鳞状细胞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌。在一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。在一些实施方式中,一种或多种治疗剂选自下组:紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)和贝伐珠单抗(bevacizumab)。在一些实施方式中,对象不是治愈性疗法的候选人。在一些实施方式中,治

愈性疗法包括放射治疗和/或内脏切除手术。在一些实施方式中,对象接受过在先骨盆辐照。在一些实施方式中,对象未接受过在先骨盆辐照。在一些实施方式中,对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的一条在先全身治疗线。在一些实施方式中,对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症两条在先全身治疗线。在一些实施方式中,对象对采用在先全身疗法的治疗没有反应。在一些实施方式中,对象在采用在先全身疗法的治疗后复发。在一些实施方式中,宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3期或4期宫颈癌,例如转移性宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是复发性宫颈癌。在一些实施方式中,抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。在一些实施方式中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。在一些实施方式中,对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1。在一些实施方式中,对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,所述对象具有一个或多个不良事件,并且在所述一个或多个不良事件后减少所述抗体药物偶联物的剂量。在一些实施方式中,剂量从2.0mg/kg减少到1.3mg/kg。在一些实施方式中,剂量从1.3mg/kg减少到0.9mg/kg。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或总体身体健康恶化。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他药剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。在一些实施方式中,对象是人。在一些实施方式中,抗体-药物偶联物在包含所述抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

[0041] 本文还提供了一种结合至TF的抗体-药物偶联物用于本文提供的任何方法或实施方式。

[0042] 本文还提供了一种结合至TF的抗体-药物偶联物用于制备本文提供的任何方法或实施方式中使用的药物的用途。

[0043] 附图简要说明

[0044] 图1是显示抗体-药物偶联物替索土单抗维多汀的作用机理(MOA)的图。

[0045] 图2是显示在患有先前治疗过的复发性或转移性癌症的、接受过至少一条在先全身治疗线的患者中用替索土单抗维多汀治疗的II期研究设计的图。^a表示在每个周期的第1天输注2.0mg/kg的替索土单抗维多汀,直至疾病进展。每个治疗周期是3周(Q3W)。^b表示在治疗的前30周中每6周(±7天)进行一次CT或MRI扫描,此后每12周(±7天)进行CT或MRI扫描,而无论治疗是否延迟。

[0046] 图3是II期研究的患者流程和处置。

[0047] 图4是示出各个对象中的靶病灶缓解的图。条形图示出每个对象的病灶大小相对于基线的最佳百分比变化。

[0048] 图5是一个图表,显示了随着时间的推移,仍在缓解中的对象的百分比。

[0049] 图6是一个图表,显示了随着时间的推移,展现出无进展生存的对象的百分比。

[0050] 图7是一个图表,显示了随着时间的推移,存活对象的百分比。

具体实施方式

[0051] I. 定义

[0052] 为了更好地理解本发明,首先定义某些术语。如本申请所用,除本文另有描述外,以下每个术语应具有如下含义。在整个申请中描述了额外定义。

[0053] 本文所用术语“和/或”应被视作具体公开了两种特征或组分的每一种,伴随或不伴随另一种。因此,在例如本文的短语“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、和“B”(单独)。类似地,在例如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一种:A、B、和C;A、B、或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0054] 应理解,本文描述的本发明的方面和实施方式包括“包含”,“组成”和“基本上由.....组成”方面和实施方式。

[0055] 除非另有定义,本文使用的所有科技术语与本公开所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。例如,《生物医药和分子生物学简明词典》(Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology),Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社(CRC Press);《细胞和分子生物学词典》(The Dictionary of Cell and Molecular Biology),第3版,1999,学术出版社(Academic Press);和《牛津生物化学和分子生物学词典》(Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology),修订,2000,牛津大学出版社(Oxford University Press),向技术人员提供了本公开使用的很多术语的常用词典。

[0056] 单位、前缀和符号以它们的国际单位制(SI)接受的形式表示。数值范围包括限定该范围的数值。本文提供的标题不是本公开各种方面的限制,可以参考说明书整体理解本公开的各种方面或实施方式。因此,下面紧接着定义的术语完全参考说明书全文定义。

[0057] 术语“组织因子”、“TF”、“CD142”、“组织因子抗原”、“TF抗原”和“CD142抗原”在本文中可互换使用,并且除非另有说明,否则包括细胞天然表达或在用组织因子基因转染的细胞上表达的人组织因子的任何变体、同种型和物种同源物。组织因子可以是序列Genbank登录NP_001984。

[0058] 术语“免疫球蛋白”表示这样的一类结构相关的糖蛋白,其由两对多肽链组成:一对轻(L)低分子量链和一对重(H)链,所有四条链通过二硫键相互连接。免疫球蛋白的结构已经被充分表征。参见例如《基础免疫学》(Fundamental Immunology)第7章(Paul,W.,编,第2版,瑞文出版社(Raven Press),纽约(1989))。简言之,各重链通常包含重链可变区(本文中缩写为V_H或VH)和重链恒定区(C_H或CH)。重链恒定区通常包含三个结构域C_H1、C_H2和C_H3。重链在所谓的“铰链区”中通常通过二硫键相互连接。各轻链通常包含轻链可变区(本文中缩写为V_L或VL)和轻链恒定区(C_L或CL)。轻链恒定区通常包含一个结构域C_L。CL可以是κ(kappa)或λ(lambda)同种型。术语“恒定结构域”和“恒定区”在本文中可互换使用。免疫球蛋白可以源自任何常规已知的同种型,包括但不限于IgA、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员众所周知的,包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。“同种型”是指由

重链恒定区基因编码的抗体类别或亚类(如IgM或IgG1)。

[0059] 术语“可变区”或“可变结构域”指涉及抗体与抗原结合的抗体重链或轻链结构域。天然抗体的重链和轻链的可变区(分别为 V_H 和 V_L)可进一步细分为超变区(regions of hypervariability)(或高变区(hypervariable regions),其在序列中和/或结构定义的环形式中可以是高变的),也称为互补决定区(CDR),其间插更保守的区域,称为框架区(FR)。与“高变区”或“HVR”同义的术语“互补决定区”和“CDR”为本领域已知,指抗体可变区内氨基酸的非连续序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常,各重链可变区存在三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且各轻链可变区存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”为本领域已知,指代重链和轻链可变区的非CDR部分。通常,各全长重链可变区存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且各全长轻链可变区存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。各 V_H 和 V_L 内,三个CDR和四个FR通常从氨基端到羧基端按照以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(还参见Chothia和Lesk J.Mot.Biol.,195,901-917(1987))。

[0060] 在本发明的上下文中,术语“抗体”(Ab)是指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段或其任一种的衍生物,其具有在典型的生理条件下与抗原特异性结合的能力,其半衰期的时间很长,例如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时(h)、至少约2小时、至少约4小时、至少约8小时、至少约12小时(h)、约24小时或更多、约48小时或更多、约3、4、5、6、7或更多天等、或任何其他相关的功能性定义的时间段(如足以诱发、促进、增强和/或调节与抗体结合至抗原相关联的生理反应的时间和/或足以使抗体招募效应物活性的时间)。免疫球蛋白分子的重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体(Ab)的恒定区可以介导免疫球蛋白结合至宿主组织或因子,包括免疫系统的各种细胞(如效应细胞)和补体系统的成分(如C1q),这是补体激活的经典途径中的第一成分。抗体可以是双特异性抗体、双抗体、多特异性抗体或相似分子。

[0061] 本文所用术语“单克隆抗体”指用单个一级氨基酸序列重组产生的抗体分子的制品。单克隆抗体组合物针对特定表位显示单一的结合特异性和亲和性。因此,术语“人单克隆抗体”指表现出单一结合特异性的抗体,其具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。人单克隆抗体可以通过杂交瘤产生,所述杂交瘤包括B细胞,所述B细胞获得自具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因或转染色体非人动物(如转基因小鼠),与永生化细胞融合。

[0062] “分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如与TF特异性结合的分离的抗体基本上不含与TF以外的抗原特异性结合的抗体)。但是,与TF特异性结合的分离抗体可以具有与其他抗原(例如来自不同物种的TF分子)的交叉反应性。另外,分离的抗体可以基本不含其他细胞物质和/或化学物质。在一个实施方式中,分离的抗体包括附接至另一试剂(例如,小分子药物)的抗体偶联物。在一些实施方式中,分离的抗TF抗体包括抗TF抗体和小分子药物(例如,MMAE或MMAF)的偶联物。

[0063] “人抗体”(HuMAb)是指可变区中FR和CDR均源自人种系免疫球蛋白序列的抗体。此外,如果抗体包含恒定区,则该恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本公开的人抗体可包括并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如由体外随机或位点特异性诱变或体内体细胞突变引入的突变)。然而,本文所用术语“人抗体”不旨在包括这样的抗体,其中

源自另一种哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已被嫁接到人框架序列上。术语“人抗体”和“完全人抗体”是同义使用的。

[0064] 本文所用术语“人源化抗体”指遗传工程改造的非人抗体,其包含人抗体恒定结构域和经修饰以包含与人可变结构域具有高水平序列同源性的非人可变结构域。这可以通过将6个非人抗体互补决定区(CDR)(它们一起形成抗原结合位点)移植到同源人受体框架区(FR)上来实现(参见W092/22653和EP0629240)。为了完全重建亲本抗体的结合亲和力和特异性,可能需要将来自亲本抗体(即非人抗体)的框架残基替换为人框架区(回复突变)。结构同源性建模可以帮助鉴定框架区中对于抗体的结合特性重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可以包含非人CDR序列,主要是人框架区,任选地包含向非人氨基酸序列的一个或多个氨基酸回复突变,以及完全人恒定区。任选地,可以应用其他氨基酸修饰(不一定是回复突变)以获得具有优选特性(如亲和力和生化特性)的人源化抗体。

[0065] 本文所用术语“嵌合抗体”指这样的抗体,其中可变区衍生自非人类物种(例如,衍生自啮齿动物)并且恒定区衍生自不同物种,如人类。嵌合抗体可以通过抗体工程改造产生。“抗体工程改造”是针对不同种类的抗体修饰的通用术语,并且是本领域技术人员所熟知的方法。具体地,通过使用如Sambrook等,1989,《分子克隆:实验室手册》(Molecular Cloning: A laboratory Manual),纽约:冷泉港实验室出版社,第15章中所述的标准DNA技术可以生成嵌合抗体。因此,嵌合抗体可以是遗传或酶工程改造的重组抗体。产生嵌合抗体在本领域技术人员的知识范畴内,并且因此,可以通过除本文所述之外的其他方法产生根据本发明的嵌合抗体。开发了用于治疗应用的嵌合单克隆抗体以降低抗体免疫原性。它们通常包含对感兴趣的抗原具有特异性的非人(例如,鼠)可变区,和人恒定抗体重链和轻链结构域。在嵌合抗体的上下文中使用的术语“可变区”或“可变结构域”指包含免疫球蛋白重链和轻链二者的CDR和框架区的区域。

[0066] “抗抗原抗体”指结合至抗原的抗体。例如,抗TF抗体是结合至抗原TF的抗体。在其他例子中,抗VEGF抗体是结合至抗原VEGF的抗体。

[0067] 抗体的“抗原结合部分”或“抗原结合片段”是指抗体的一个或多个片段,其保特异性留结合至被该完整抗体结合的抗原的能力。抗体片段(如抗原结合片段)的示例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(如scFv);和由抗体片段形成的多特异性抗体。木瓜蛋白酶消化抗体会产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段,每个片段都有一个抗原结合位点以及一个残留的“Fc”片段,其名称反映了其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生F(ab')₂片段,其具有两个抗原结合位点,并且仍然能够交联抗原。

[0068] 相对于参比肽序列的“序列同一性百分数(%)”定义为:比对序列并引入缺口(如果需要)以实现最大序列同一性百分比之后,候选序列中与参比多肽序列中氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比,并且不考虑将任何保守性取代作为部分序列同一性。以测定氨基酸序列同一性百分率为目的比对可以本领域技术范围内的不同方式实现,例如,使用公共渠道可获得的计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员能够确定用于比对序列的合适参数,包括使比较的序列实现全长最大对齐所需的任何算法。例如,给定氨基酸序列A与、和或针对给定氨基酸序列B的序列同一性%(也可以替代地表述为与、和或针对给定氨基酸序列B具有或包含特定序列同一性%的给定氨基酸序

列A)如下所示计算:

[0069] 分数X/Y的100倍

[0070] 其中X是在该程序的A和B的比对中记为被序列等同匹配的氨基酸残基的数量,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解的是,当氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的序列同一性%将不等于B与A的序列同一性%。

[0071] 在抗体与预定抗原结合的上下文中,本文所用术语“结合”、“接合”或“特异性结合”通常是在通过例如生物层干扰量度法(BLI)技术于Octet HTX仪器中使用抗体作为配体并使用抗原作为分析物确定时这样的结合,所述结合的亲和力对应于约 10^{-6} M或更小,例如, 10^{-7} M或更小,如约 10^{-8} M或更小,如约 10^{-9} M或更小,约 10^{-10} M或更小,或约 10^{-11} M或更小的 K_D ,并且其中抗体结合预定抗原的亲和力对应这样的 K_D ,所述 K_D 比抗体与除了预定抗原或密切相关的抗原外的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)结合的 K_D 低至少十倍,如低至少100倍,例如低至少1,000倍,如低至少10,000倍、例如低至少100,000倍。结合的 K_D 较低的量取决于抗体的 K_D ,因此,当抗体的 K_D 非常低时,与抗原结合的 K_D 低于与非特异性抗原结合的 K_D 的量可以是至少10,000倍(也就是抗体具有高度特异性)。

[0072] 本文所用术语“ K_D ”(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。如本文所用,亲和力与 K_D 成反比,也就是较高的亲和力旨在表示较低的 K_D ,而较低的亲和力旨在表示较高的 K_D 。

[0073] 本文所用术语“ k_d ”(sec $^{-1}$)是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。所述值也是指 k_{off} 值。

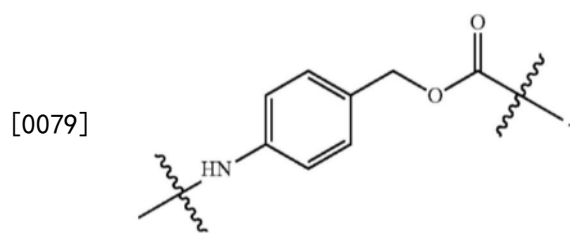
[0074] 本文所用术语“ k_a ”(M $^{-1}$ ×sec $^{-1}$)是指特定抗体-抗原相互作用的结合速率常数。

[0075] 本文所用术语“ K_A ”(M $^{-1}$)是指特定抗体-抗原相互作用的结合平衡常数,通过将 k_a 除以 k_d 而得到。

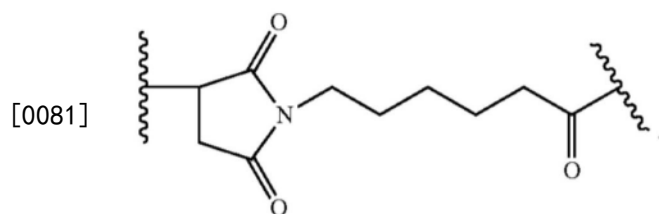
[0076] 术语“ADC”是指抗体-药物偶联物,其在本发明的上下文中是指抗TF抗体,其与本申请中所述的另一部分(如MMAE或MMAF)偶联。

[0077] 缩写“vc”和“val-cit”是指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0078] 缩写“PAB”是指自毁型间隔物(self-immolative spacer):



[0080] 缩写“MC”是指延伸体(stretcher)马来酰亚胺基己酰基:



[0082] 术语“Ab-MC-vc-PAB-MMAE”是指通过MC-vc-PAB接头与药物MMAE偶联的抗体。

[0083] “癌症”是指一大组各种各样的疾病,其特征是体内异常细胞的不受控制的生长。

“癌症”或“癌组织”可包括肿瘤。不受控制的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成，其侵入相邻组织，并且还可以通过淋巴系统或血流转移到身体的远端。转移后，远端肿瘤可以说是“源自”转移前肿瘤。例如，“肿瘤源自”宫颈癌是指作为转移的宫颈癌的结果的肿瘤。

[0084] 对象的“治疗”或“疗法”是指对对象实施的任何类型的干预或过程，或向对象给予活性剂，其目的是逆转、减轻、改善、抑制、减慢或预防与疾病相关的症状、并发症、病症或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。在一些实施方式中，所述疾病是癌。

[0085] “对象”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物，例如非人灵长类动物、绵羊、狗、以及啮齿动物如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方式中，对象是人。术语“对象”和“患者”和“个体”在本文中可互换使用。

[0086] “有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指按照一定剂量和必要时程能够实现所需治疗结果的量。这样的所需治疗结果包括保护对象免于疾病发作或促进疾病消退，其由疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加、或者由于疾病的折磨而造成的障碍或残疾的预防来证明。可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评价治疗剂促进疾病消退的能力，例如在临床试验期间的人对象中，在预测人中的功效的动物模型系统中，或者通过在体外试验中测定该药剂的活性。抗-TF抗体-药物偶联物的治疗有效量可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及抗-TF抗体-药物偶联物在个体中引起所需缓解的能力而不同。治疗有效量也是抗-TF抗体-药物偶联物毒性或不良影响被治疗有益效果抵消的量。

[0087] 治疗有效量的药物（例如抗TF抗体-药物偶联物）包括“预防有效量”，其是当单独或与抗癌剂联合给予有癌症发展的风险（如患有恶性前病症的对象）或因癌症的复发而受苦的对象时的药物的任何量，其会抑制癌症的发展或复发。在一些实施方式中，预防有效量完全防止癌症的发展或复发。“抑制”癌症的发展或复发是指降低癌症发展或复发的可能性，或者完全防止癌症的发展或复发。

[0088] 如本文所用，“亚治疗剂量”是指低于单独给药以治疗过度增殖性疾病（如癌症）时的治疗化合物（如抗体-药物偶联物）的常规或典型剂量的治疗化合物剂量。

[0089] 举例来说，“抗癌剂”促进对象中的癌症消退。在一些实施方式中，治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的点。“促进癌症消退”是指单独或与抗癌剂组合给予有效量的药物可导致肿瘤生长或大小的减少、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、无疾病症状时期的频率和持续时间增加、或预防由于疾病的折磨而造成的障碍或残疾。此外，关于治疗的术语“有效”和“有效性”包括药理有效性和生理安全性。药理有效性是指药物促进患者中的癌症消退的能力。生理安全性是指由给药引起的细胞、器官和/或生物体水平上的毒性或其他不良生理反应（不良反应）。

[0090] “持续缓解(sustained response)”是指在停止治疗后在减少肿瘤生长方面的持续作用。例如，与给药阶段开始时的大小相比，肿瘤大小可以保持相同或较小。在一些实施方式中，持续缓解的持续时间(duration)至少与治疗持续时间相同、为治疗持续时间长度的至少1.5倍、2.0倍、2.5倍或3.0倍。

[0091] 如本文所用，“完全缓解”或“CR”是指所有靶病灶消失；“部分缓解”或“PR”是指以基线SLD为参比，靶病灶的最长直径之和(SLD)至少减小30%；“稳定的疾病”或“SD”是指以自治疗开始以来最小的SLD为参比，靶病灶既未充分缩小以符合PR标准，又未充分增加以符

合“进行性疾病”或“PD”标准。

[0092] 如本文所用,“无进展生存期”或“PFS”是指在治疗期间和之后的时间长度,在此期间所治疗的疾病(如癌症)不会恶化。无进展生存期可以包括患者经历完全缓解或部分缓解的时间,以及患者经历稳定的疾病的时间。

[0093] 如本文所用,“客观缓解率”或“ORR”是指完全缓解(CR)率和部分缓解(PR)率之和。

[0094] 如本文所用,“总生存率”或“OS”是指一组个体中在特定时间段后可能存活的个体百分比。

[0095] 本文所指术语“基于体重的剂量”是指基于患者的体重来计算向患者给予的剂量。例如,当体重为60kg的患者需要2mg/kg的抗TF抗体-药物偶联物时,可以计算并使用适当量的抗TF抗体-药物偶联(即120mg)进行给药。

[0096] 关于本公开的方法和剂量使用的术语“平剂量(flat dose)”是指不考虑患者的体重或体表面积(BSA)而给予患者的剂量。因此,平剂量不是以mg/kg剂量的形式给出,而是以药剂(如抗TF抗体-药物结合物)的绝对量的形式给出。例如,60kg的人和100kg的人将接受相同剂量的抗体-药物偶联物(如240mg的抗TF抗体-药物偶联物)。

[0097] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含在制剂中的其他成分和/或与用其治疗的哺乳动物相容。

[0098] 本文所用短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括但不限于:硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、扑酸盐(即4,4'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)、碱金属(如钠和钾)盐、碱土金属(如镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可涉及包括另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。该抗衡离子可以是任何能稳定亲本化合物上电荷的有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐可以在其结构中具有超过一个的带电原子。药学上可接受的盐含多个带电原子的情况下可具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0099] “给予”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入对象。抗TF抗体-药物偶联物的示例性给药途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其他胃肠外给药途径,例如通过注射或输注(如静脉内输注)。本文所用短语“胃肠外给药”是指除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。可以通过非胃肠外途径或口服给予治疗剂。其他非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜给药途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部给药。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行给药。

[0100] 本文中可互换使用的术语“基线”或“基线值”可以指在给予疗法(本文所述的抗体-药物偶联物)之前或在给予疗法开始时的症状的测评或表征。可以将基线值与参比值进行比较,以确定本文考虑的TF相关疾病(如宫颈癌)的症状的减轻或改善。本文中可互换使

用的术语“参比”或“参比值”可以指在给予疗法(本文所述的抗体-药物偶联物)后的症状的测评或表征。参比值可以在给药方案或治疗周期期间或在给药方案或治疗周期完成时测量一次或多次。“参比值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;一系列值;平均值;中值;均值;或与基线值相比的值。

[0101] 类似地,“基线值”可以是绝对值;相对值;具有上限和/或下限的值;一系列值;平均值;中值;均值;或与参比值相比的值。参比值和/或基线值可以从一个个体、两个不同个体或一组个体(如两个、三个、四个、五个或更多个体的组)获得。

[0102] 本文所用术语“单一疗法”是指抗体药物偶联物是在治疗周期内给予对象的唯一抗癌剂。然而,也可以给予对象其他治疗剂。例如,可以在单一疗法期间给予患有癌症的对象抗炎剂或其他药剂,以治疗与癌症相关的症状而非潜在的癌症本身,包括例如炎症、疼痛、体重减轻和全身不适。

[0103] 本文所用的“不良事件”(AE)是与药物治疗的使用相关联的任何不利且通常是意外或不希望的迹象(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。一种药物治疗可以具有一种或多种相关联的AE,而每种AE可以具有相同或不同水平的严重程度。提及能够“改变不良事件”的方法是指降低与使用不同治疗方案相关的一种或多种AE的发生率和/或严重程度的治疗方案。

[0104] 本文所用的“严重不良事件”或“SAE”是满足下述标准之一的不良事件:

[0105] 致命或威胁生命(在严重不良事件的定义中使用的“威胁生命”是指事件发生时患者处于死亡风险中的事件;它不是指如果其更加严重的话假设可能会导致死亡的事件。

[0106] 导致持续或显著的残疾/失能

[0107] 构成先天性异常/出生缺陷

[0108] 是医学上很重要的,即定义为危害患者或可能需要医学或外科手术干预以防止上述结果之一的事件。在确定AE是否是“医学上很重要的”时必须进行医学和科学判断

[0109] 需要住院治疗或延长现有住院治疗,但以下情况除外:1)对基础疾病的常规治疗或监测,不伴有任何病情恶化;2)对已有病症的选择的或预先计划的治疗,该病症与所研究的指征无关,并且自签署知情同意书以来没有恶化,并且在患者的总体状况没有任何恶化的情况下社会原因和暂停护理。

[0110] 替代方案(例如“或”)的使用应理解为是指替代方案之一、两者或它们的任意组合。如本文所用,不定冠词“一”或“一个”应理解为是指任何引用或列举的组分中的“一个或多个”。

[0111] 术语“约”或“基本上包含”是指在本领域普通技术人员确定的特定数值或组成的可接受误差范围内的数值或组成,这将取决于该数值或组成的测量或确定方式,即测量体系的极限。例如,“约”或“基本上包含”可按本领域实践表示在1个标准偏差之内或大于1个标准偏差。或者,“约”或“基本上包含”可表示最高为20%的范围。此外,特别是就生物系统或过程而言,这些术语可表示最高为一个数量级或最高为一个数值的5倍。当在本申请和权利要求书中提供特定的值或组成时,除非另有说明,否则应假定“约”或“基本上包含”的含义在该特定的数值或组成的可接受误差范围内。

[0112] 本文所用术语“约每周一次”、“约每两周一次”、“约每三周一次”或任何其他类似的给药间隔术语是指近似数。“约每周一次”可包括每7天 $\pm$ 1天,即每6天至每8天。“约每两

周一次”可包括每14天 $\pm$ 2天,即每12天至每16天。“约每三周一次”可包括每21天 $\pm$ 3天,即每18天至每24天。例如,类似的近似适用于约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、以及约每十二周一次。在一些实施方式中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着可以在第一周的任何一天给予第一剂,然后可以分别在第六周或第十二周的任何一天给予下一剂。在其他实施方式中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着在第一周的特定日期(例如,星期一)给予第一剂,然后分别在第六周或第十二周的同一天(即星期一)给予下一剂。

[0113] 如本文所述,任何浓度范围、百分数范围、比例范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数值,适当时也包括其分数值(如整数的十分之一和百分之一),除非另有说明。

[0114] 在以下小节中进一步详细描述本公开的各个方面。

[0115] II. 抗体-药物偶联物

[0116] 本发明提供可用于治疗对象中的癌症的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,所述癌症是宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是晚期宫颈癌(例如,3期宫颈癌或4期宫颈癌或转移性宫颈癌)。在一些实施方式中,晚期宫颈癌是转移性癌症。在一些实施方式中,对象患有复发的、复发性的和/或转移性的宫颈癌。在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。如本文实施例中的II期临床试验所述,替索土单抗维多汀对复发的、复发性的和/或转移性的宫颈癌的治疗有效。在不同的感兴趣亚组中观察到治疗反应,包括癌症组织学、治疗线、先前使用顺铂和放射治疗、先前使用贝伐珠单抗联合化疗双重药物治疗以及ECOG的表现状态。令人惊讶的是,替索土单抗维多汀能够有效地治疗先前用贝伐珠单抗治疗过的对象,这未见于其他治疗,如帕博利珠单抗。替索土单抗维多汀对治疗鳞状和非鳞状宫颈癌也有效,而未见帕博利珠单抗对治疗非鳞状宫颈癌有效。此外,在先前治疗过复发性或转移性宫颈癌症的对象中,使用替索土单抗维多汀治疗产生的根据IRC的具有临床意义的确认ORR为24% (CI:15.9%-33.3%),有7名对象实现了CR(6.9%)。缓解是持久的,中位DOR为8.3个月[95% CI 4.3,NR]。总生存期为12.1个月。此外,6个月时,估计为67%的对替索土单抗维多汀的反应仍在进行中。下表总结了对于2L+宫颈癌的其他单一疗法结果:

[0117]

研究参考	干预	患者数	ORR%* (95%CI)	CR	中位 DOR (月)	中位 PFS (月)	中位 OS (月)
Alberts 2012	白蛋白 结合-紫 杉醇	35	28.6 (14.6 - 46.3)	0	6	5	9.4
Garcia 2007	多西他 赛	23	8.7 (1.1 - 28.0)	0	4.7	3.8	7
Angioli 2007	脂质体 阿霉素	10	10 (0.3 - 44.5)	0	NR	NR	NR
Rose 2006	脂质体 阿霉素	27	11.1 (2.4 - 29.2)	0	2.9	3.2	8.9
Coronel 2009	托泊替 康	18	0	0	NA	3.5	7
Fiorica 2009	托泊替 康	25	0	0	NA	2.4 (BOR PD) 6.2 (BOR SD)	NR
Miller 2008	培美曲 塞	27	14.8 (4.2 - 33.7)	0	4.4	3.1	7.4
Schilder 2005	吉西他 滨	22	4.5 (0.1 - 22.8)	0	4.7	2.1	6.5
Schilder 2009	厄洛替 尼	25	0	0	NA	1.9	5.0
Monk 2009	贝伐珠 单抗	46	10.9 (3.6 - 23.6)	0	6.2	3.4	7.3

[0118]

Chung 2019	帕博利珠单抗	98	12.2 (All) (6.5 - 20.4) 14.3 (n=77) (7.4 - 24.1) N=77: PD-L1+, 先前治疗	3 (3.1%)	未达 到	2.1 (All)	9.4 (All)
Verschraegen 1997	伊立替康	42	21 (NR)	NR	3	NR	6.4
Bookman 2000	托泊替康	45	12.5 (NR)	NR	4.0	2.1	6.6
Muggia 2004	长春瑞滨	44	13.7 (5.2-27.4)	NR	NR	NR	NR

[0119] NR=未报告;NA=不适用

[0120] 引用:Alberts,等,(2012)Gynecol Oncol.127(3):451-5;Garcia,等,(2007)Am J Clin Oncol.30:428-31;Angioli等,(2007)Int J Gynecol Cancer 17(1):88-93;Rose,等(2006)Gynecol.Oncol.102(2):210-3;Coronel,等(2009)Med Oncol.26(2):210-4;Fiorica,等(2009)Gynecol Oncol.115(2):285-9;Schilder,等,(2005)Gynecol Oncol 96:103-7;Schilder,等(2009)Int J Gynecol Cancer 19(5):929-33;Monk,等,(2009)J Clin Oncol.27:1069-1074;Chung,等(2019)J.Clin.Oncol.37(17):1470-78;Verschraegen,等,(1997)(2):625-31;Bookman,等,(2000)Gynecol Oncol.77:446-9;Muggia等,(2004)Gynecol Oncol.92:639-43.

[0121] A.抗-TF抗体

[0122] 通常,本发明的抗-TF抗体结合TF(例如,人TF)并对恶性细胞如宫颈癌细胞发挥细胞抑制和细胞毒性作用。本公开的抗TF抗体优选地是单克隆的,并且可以是多特异性的,人、人源化或嵌合抗体,单链抗体,Fab片段,F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段和上述任何一种的TF结合片段。在一些实施方式中,本公开的抗TF抗体特异性地结合TF。本公开的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY),类(如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0123] 在本公开的某些实施方式中,抗TF抗体是本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段),包括但不限于:Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)和包含V_L或V_H结构域的片段。包括单链抗体在内的抗原结合片段可以单独包含

一个或多个可变区,或者也可以与以下的全部或部分结合在一起包含可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开还包括抗原结合片段,其包含一个或多个可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任意组合。在一些实施方式中,抗TF抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如,小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼科动物、马或鸡。

[0124] 本公开的抗TF抗体可以根据它们所包含的特定CDR来描述或指定。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多已知方案中的任何一种编号来容易地确定,包括Kabat等,(1991),《热门免疫学蛋白质序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest),第5版,美国国立卫生研究院公共卫生局,马里兰州贝塞斯达(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等,(1997) JMB273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),《抗体-抗原相互作用:接触分析和结合位点拓扑图》(Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography),J.Mol.Biol.262,732-745.(“Contact”编号方案);Lefranc MP等,《免疫球蛋白和T细胞受体可变结构域和Ig超家族V样结构域的唯一IMGT编号》(IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains),Dev Comp Immunol,2003Jan;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,《免疫球蛋白可变结构域的另一个编号方案:自动建模和分析工具》(Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool),J Mol Biol,2001年6月8日;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Martin等,《建模抗体高变环:组合算法》(Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm),PNAS,1989,86(23):9268-9272,(“AbM”编号方案)描述的方案。给定CDR的边界可以变化,取决于用于鉴定的方案。在一些实施方式中,给定抗体或其区域(例如,其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或单独指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖由任何上述方案定义的(或特定的)CDR。例如,当描述特定的CDR(如CDR-H3)包括给定的V_H或V_L区氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列时,应理解该CDR具有可变区内的相应CDR(如CDR-H3)的序列,如任何上述方案所定义。可以指定用于鉴定一个或多个特定CDR的方案,例如由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法定义的CDR。

[0125] 本文提供的抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体的CDR序列是根据Lefranc,M.P.等,Dev.Comp.Immunol.,2003,27,55-77中所述的IMGT编号方案。

[0126] 在某些实施方式中,本公开的抗体包含抗体011的一个或多个CDR。参见WO 2011/157741和WO 2010/066803。本公开涵盖了包含重链或轻链可变结构域的抗体或其衍生物,所述可变结构域包含:(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体011,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体011中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物结合至TF。在一些实施方式中,所述抗体或其衍生物特异性地结合至TF。在某些实施方式中,抗TF抗体是011。抗体011也称为替索土单抗。

[0127] 在一个方面,本文还提供了与替索土单抗竞争结合TF的抗TF抗体。本文还提供了与替索土单抗结合至同一表位的抗TF抗体。

[0128] 在一个方面,本文提供包含替索土单抗的1、2、3、4、5或6个CDR序列的抗TF抗体。

[0129] 一方面,本文提供包括重链可变区和轻链可变区的抗TF抗体,其中所述重链可变区包括:(i)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1,(ii)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列

的CDR-H2,以及(iii)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;和/或其中所述轻链可变区包括:(i)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1,(ii)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2,以及(iii)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3;其中,所述抗TF抗体的CDR由IMGT编号方案定义。

[0130] 本文所述的抗TF抗体可以包含任何合适的框架可变结构域序列,只要抗体保留结合至TF(例如,人TF)的能力。如本文所用,重链框架区记作“HC-FR1-FR4”,轻链框架区记作“LC-FR1-FR4”。在一些实施方式中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:9、10、11和12的重链可变结构域框架序列(分别为HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3和HC-FR4)。在一些实施方式中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:13、14、15和16的轻链可变结构域框架序列(分别为LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3和LC-FR4)。

[0131] 在本文所述抗TF抗体的一些实施方式中,重链可变结构域包含氨基酸序列:

[0132] EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAAS GFTFS NYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYTDSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLD SWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:7),轻链可变结构域包含氨基酸

[0133] 序列:

[0134] DIQMTQSPPSL SASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSG TDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8)。

[0135] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中,重链CDR序列包含以下:

[0136] a) CDR-H1 GFTFSNYA (SEQ ID NO:1);

[0137] b) CDR-H2 ISGSGDYT (SEQ ID NO:2); 和

[0138] c) CDR-H3 ARSPWGYLD (SEQ ID NO:3)。

[0139] 在本文所述的抗-TF抗体的一些实施方式中,重链FR序列包含以下:

[0140] a) HC-FR1 EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAAS (SEQ ID NO:9);

[0141] b) HC-FR2 MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10);

[0142] c) HC-FR3 YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11); 和

[0143] d) HC-FR4 WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:12)。

[0144] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中,轻链CDR序列包含以下:

[0145] a) CDR-L1 QGISSR (SEQ ID NO:4);

[0146] b) CDR-L2 AAS (SEQ ID NO:5); 和

[0147] c) CDR-L3 QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)。

[0148] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中,轻链FR序列包含以下:

[0149] a) LC-FR1 DIQMTQSPPSL SASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO:13);

[0150] b) LC-FR2 LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14);

[0151] c) LC-FR3 SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15); 和

[0152] d) LC-FR4 FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)。

[0153] 在一些实施方式中,本文提供与结合至TF(例如,人TF)的抗TF抗体,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,其中所述抗体包含:

[0154] (a) 重链可变结构域,其包括:

[0155] (1) 包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的HC-FR1;

- [0156] (2) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1；
[0157] (3) 包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的HC-FR2；
[0158] (4) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2；
[0159] (5) 包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HC-FR3；
[0160] (6) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3；以及
[0161] (7) 包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HC-FR4；
[0162] 和/或
[0163] (b) 轻链可变结构域，其包括：
[0164] (1) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的LC-FR1；
[0165] (2) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1；
[0166] (3) 包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的LC-FR2；
[0167] (4) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2；
[0168] (5) 包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LC-FR3；
[0169] (6) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3；和
[0170] (7) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LC-FR4。

[0171] 一方面，本文提供抗TF抗体，其包括包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域或包括包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域。一方面，本文提供抗TF抗体，其包括包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域和包括包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0172] 在一些实施方式中，本文提供抗TF抗体，其包括包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域。在某些实施方式中，包含与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域相对于参比序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失并且保留结合至TF(例如，人TF)的能力。在某些实施方式中，SEQ ID NO:7中总计有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方式中，取代、插入或缺失(例如，1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR之外的区域(即FR中)。在一些实施方式中，抗-TF抗体包括含有序列的翻译后修饰的SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列。在特定实施方式中，重链可变结构域包括选自下组的一个、两个或三个CDR：(a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1，(b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2，以及(c) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。

[0173] 在一些实施方式中，本文提供抗TF抗体，其包括包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域。在某些实施方式中，包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域相对于参比序列含有取代(例如，保守取代)、插入或缺失并且保留结合至TF(例如，人TF)的能力。在某些实施方式中，SEQ ID NO:8中总计有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方式中，取代、插入或缺失(例如，1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR之外的区域(即FR中)。在一些

实施方式中,抗TF抗体包括含有序列的翻译后修饰的SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列。在特定实施方式中,轻链可变结构域包括选自下组的一个、两个或三个CDR:(a)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1,(b)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2,以及(c)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0174] 在一些实施方式中,抗TF抗体包括以上提供的任何实施方式中的重链可变结构域和以上提供的任何实施方式中的轻链可变结构域。在一个实施方式中,抗体包括SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列,其中包括这些序列的翻译后修饰。

[0175] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包括:i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链CDR1,包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的重链CDR2,包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的重链CDR3;和ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的轻链CDR1,包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的轻链CDR2,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的轻链CDR3,其中所述抗TF抗体的CDR由IMGT编号方案定义。

[0176] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包括:i)与包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的重链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,和ii)与包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0177] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包括:i)与包含氨基酸序列SEQ ID NO:17的重链具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,和ii)与包含氨基酸序列SEQ ID NO:18的轻链具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0178] 在一个实施方式中,抗体包括SEQ ID NO:17的重链序列和SEQ ID NO:18的轻链序列,其中包括这些序列的翻译后修饰。在一个实施方式中,抗体包括SEQ ID NO:17的重链序列和SEQ ID NO:18的轻链序列。

[0179] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体是单克隆抗体。

[0180] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗,其也称为抗体011,如WO 2011/157741和WO 2010/066803中所述。

[0181] 本发明的抗TF抗体还可以就其对TF(例如,人TF)的结合亲和力来描述或指定。优选的结合亲和力包括解离常数或Kd小于 $5 \times 10^{-2} \text{M}$ 、 10^{-2}M 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 10^{-3}M 、 $5 \times 10^{-4} \text{M}$ 、 10^{-4}M 、 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ 、 10^{-5}M 、 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 、 10^{-6}M 、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 、 10^{-7}M 、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 、 10^{-8}M 、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 、 10^{-9}M 、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 、 10^{-10}M 、 $5 \times 10^{-11} \text{M}$ 、 10^{-11}M 、 $5 \times 10^{-12} \text{M}$ 、 10^{-12}M 、 $5 \times 10^{-13} \text{M}$ 、 10^{-13}M 、 $5 \times 10^{-14} \text{M}$ 、 10^{-14}M 、 $5 \times 10^{-15} \text{M}$ 或 10^{-15}M 的结合亲和力。

[0182] 有五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,分别具有记作 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 的重链。 γ 和 α 类进一步分为亚类,例如人表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以以称为同种异型的多种多态变体存在(在Jefferis和Lefranc 2009mAbs卷1第4期1-7中综述),其中任何一种都适合用于本文的一些实施方式中。人群中常见的同种异型变体是由字母a、f、n、z或其组合指示的变体。在本文的任何实施方式中,抗体可以包括重链Fc区,其包含人IgG Fc区。在另一些实施方式中,人IgG Fc区包含人IgG1。

[0183] 抗体还包括经修饰的衍生物,即,通过任何类型的分子与抗体的共价附接而被修饰,以使得共价附接不会阻止抗体与TF结合或对HD细胞发挥细胞抑制或细胞毒性作用。例如但不限于,抗体衍生物包括已经修饰的抗体,例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰

胺化、由已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解裂解、与细胞配体或其他蛋白质连接等。通过已知技术可进行多种化学修饰中的任一种,包括但不限于:特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。此外,衍生物可包含一种或多种非经典氨基酸。

[0184]	<u>抗体区</u>	<u>氨基酸序列</u>
	CDR-H1	GFTFSNYA (SEQ ID NO:1)
	CDR-H2	ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)

[0185]

CDR-H3	ARSPWGYYLDS (SEQ ID NO:3)
CDR-L1	QGISSR (SEQ ID NO:4)
CDR-L2	AAS (SEQ ID NO:5)
CDR-L3	QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)
重链可变结构域(VH)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGDYTTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7)
轻链可变结构域(VL)	DIQMTQSPPSL SASAGDRVITICRASQGISSRLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDF ATYYCQQYNSYPYTFGQG TKLEIK (SEQ ID NO:8)
HC-FR1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9)
HC-FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10)
HC-FR3	YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)
HC-FR4	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)
LC-FR1	DIQMTQSPPSL SASAGDRVITICRAS (SEQ ID NO:13)
LC-FR2	LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14)
LC-FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)
LC-FR4	FGQG TKLEIK (SEQ ID NO:16)
重链	EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGDYTTY TDSVKGRFTI SRDN SKNTLY LQMNSLRAED

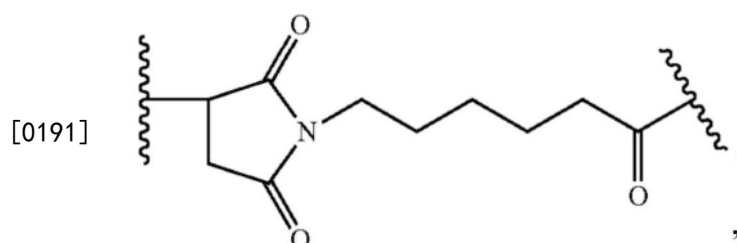
[0186]	TAVYYCARSP WGYLDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:17)
轻链	DIQMTQSPPS LSASAGDRV ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:18)

[0187] B. 抗体-药物偶联物结构

[0188] 在一些方面,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包括本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段与细胞抑制或细胞毒性药物之间的接头。在一些实施方式中,接头是不可裂解接头。在一些实施方式中,接头是可裂解接头。

[0189] 在一些实施方式中,接头是包含马来酰亚胺基己酰基(MC)、二肽缬氨酸-瓜氨酸(vc)和对氨基苄基氨基甲酸酯(PAB)的可裂解肽接头。在一些实施方式中,可裂解肽接头具有式:MC-vc-PAB-,其中:

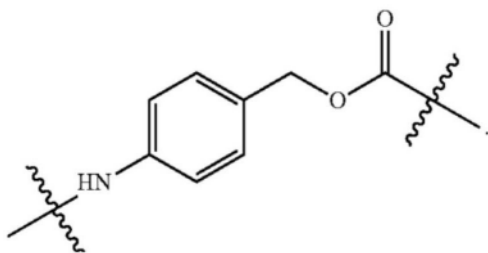
[0190] a) MC是:



[0192] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0193] c) PAB是:

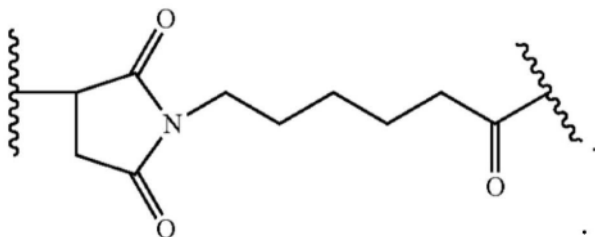
[0194]



[0195] 在一些实施方式中,接头是包含马来酰亚胺基己酰基(MC)的可裂解肽接头。在一些实施方式中,可裂解肽接头具有式:MC-,其中:

[0196] a) MC是:

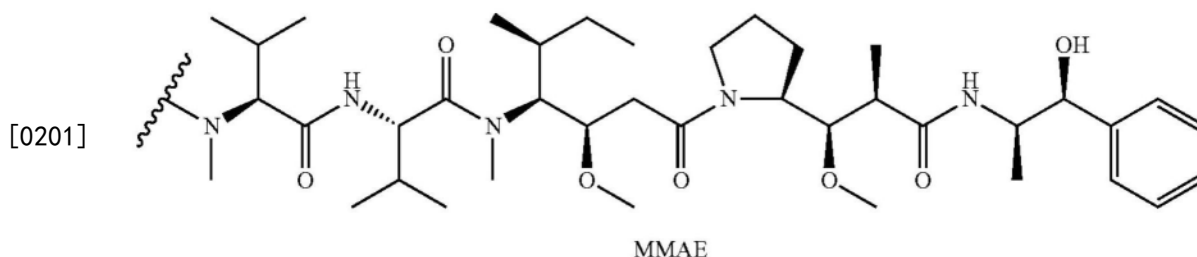
[0197]



[0198] 在一些实施方式中,接头附接至抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。在一些实施方式中,接头附接至抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原而得。在一些实施方式中,接头附接至抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的充分还原而得。

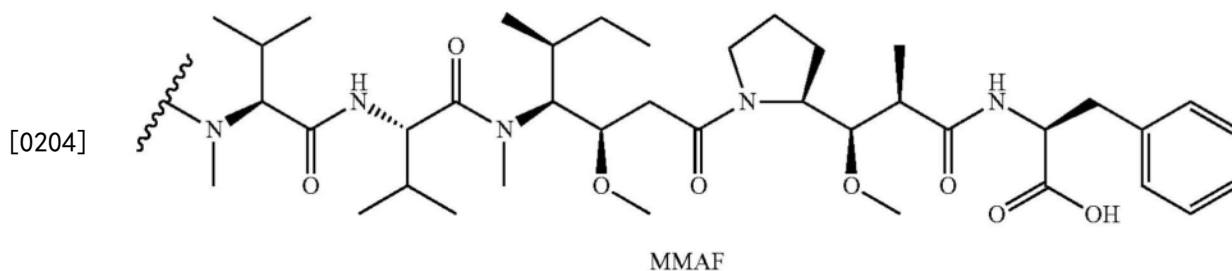
[0199] 在一些方面,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包括本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段与细胞抑制或细胞毒性药物之间的本文所述的接头。已经证明奥瑞他汀干扰微管动力学、GTP水解以及核和细胞分裂(参见Woyke等,(2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584)并具有抗癌(参见美国专利第5663149号)和抗真菌活性(参见Pettit等,(1998) Antimicrob. Agents and Chemother. 42:2961-2965)。例如,奥瑞他汀E能够与对乙酰基苯甲酸或苯甲酰基戊酸反应分别生成AEB和AEVB。其他典型的奥瑞他汀衍生物包括AFP、MMAF(单甲基奥瑞他汀F)和MMAE(单甲基奥瑞他汀E)。合适的奥瑞他汀及奥瑞他汀类似物、衍生物和前药、以及用于奥瑞他汀与抗体偶联的合适的接头描述于例如美国专利第5,635,483号、美国专利第5,780,588号和美国专利第6,214,345号以及国际专利申请公开W002088172、W02004010957、W02005081711、W02005084390、W02006132670、W003026577、W0200700860、W0207011968和W0205082023。在本文所述抗TF抗体-药物偶联物的一些实施方式中,细胞抑制或细胞毒性药物是奥瑞他汀或其功能性类似物(例如,其功能性肽)或其功能性衍生物。在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物(例如,其功能性肽)或其功能性衍生物。

[0200] 在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE):



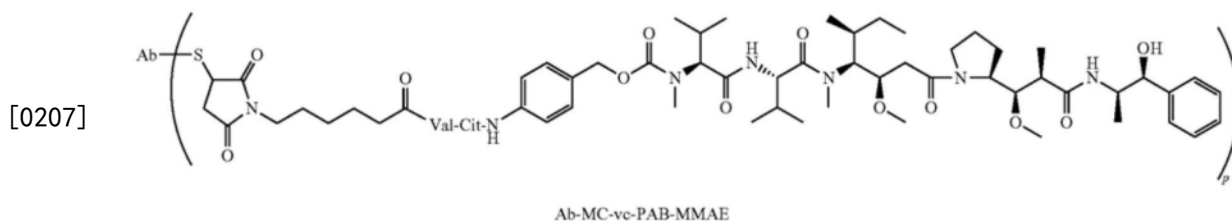
[0202] 其中波浪线表示接头的附接位点。

[0203] 在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀F (MMAF) :



[0205] 其中波浪线表示接头的附接位点。

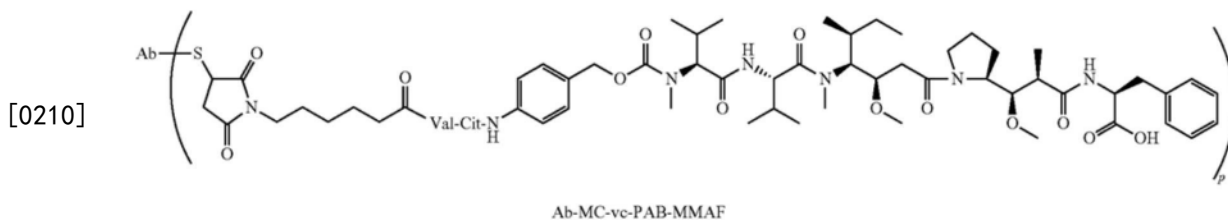
[0206] 在一个实施方式中,可裂解肽接头具有式:MC-vc-PAB-,并且附接至MMAE。所得的接头-奥瑞他汀MC-vc-PAB-MMAE也记作vcMMAE。该vcMMAE药物接头部分和偶联方法公开于W02004010957、US7659241、US7829531和US7851437。当vcMMAE附接至本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段时,所得结构为:



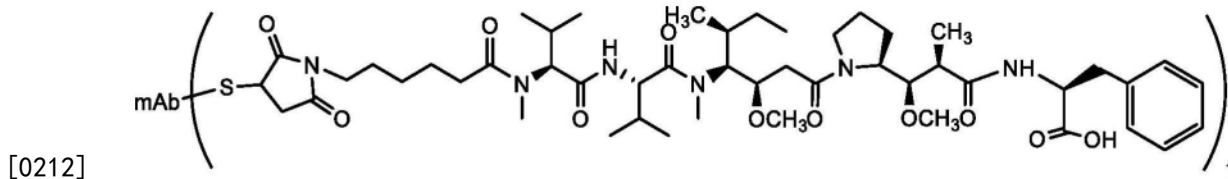
[0208] 其中,p表示1至8的数字,例如,1、2、3、4、5、6、7或8,例如p可以是3-5,S表示抗TF抗体的巯基残基,而Ab表示本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。在一些实施方式中,p通过疏水相互作用色谱(HIC)测得,例如基于增强的疏水性来拆分载有药物的物质,其中疏水性最弱的非偶联形式先洗脱,疏水性最强的8种药物形式最后洗脱,峰面积百分比代表载有特定药物的抗体-药物偶联物物质的相对分布。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。在一些实施方式中,p通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)测得,例如首先进行还原反应以将ADC的重链和轻链完全解离,然后在RP柱上分离轻链和重链及其相应的载有药物的形式,其中百分比峰来自轻链和重链峰的积分,与每个峰所分配的药物负载相结合,用于计算药物与抗体之比的加权平均数。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。

[0209] 在一些实施方式中,可切割肽接头具有式:MC-vc-PAB-,并且与MMAF连接。所得的接头-奥瑞他汀MC-vc-PAB-MMAF也记作vcMMAF。在另一实施方式中,不可裂解的接头MC附接

至MMAF。所得的接头-奥瑞他汀MC-MMAF也记作mcMMAF。vcMMAF和mcMMAF药物接头部分和偶联方法公开于W02005081711和US7498298。当vcMMAF或mcMMAF附接至本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段时,所得结构为:



[0211] 或者



[0213] 其中,p表示1至8的数字,例如,1、2、3、4、5、6、7或8,例如p可以是3-5,S表示抗TF抗体的巯基残基,而Ab或mAb表示本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。在一些实施方式中,p通过疏水相互作用色谱(HIC)测得,例如基于增强的疏水性来拆分载有药物的物质,其中疏水性最弱的非偶联形式先洗脱,疏水性最强的8种药物形式最后洗脱,峰面积百分比代表载有特定药物的抗体-药物偶联物物质的相对分布。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。在一些实施方式中,p通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)测得,例如首先进行还原反应以将ADC的重链和轻链完全解离,然后在RP柱上分离轻链和重链及其相应的载有药物的形式,其中百分比峰来自轻链和重链峰的积分,与每个峰所分配的药物负载相结合,用于计算药物与抗体之比的加权平均数。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。

[0214] 在一个实施方式中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀或其生物类似物。

[0215] 在一个实施方式中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0216] C. 核酸、宿主细胞和生产方法

[0217] 在一些方面,本文还提供编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸。本文还提供包含编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸的载体。本文还提供表达编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸的宿主细胞。本文还提供包含载体的宿主细胞,该载体包含编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸。产生抗TF抗体、接头和抗体-药物偶联物的方法述于美国专利第9,168,314号中。

[0218] 本文所述的抗TF抗体可以使用众所周知的表达载体系统和宿主细胞通过众所周知的重组技术制备。在一个实施方式中,抗体在CHO细胞中使用GS表达载体系统制备,如De

la Cruz Edmunds等,2006,Molecular Biotechnology 34:179-190、EP216846、美国专利第5,981,216号、WO 87/04462、EP323997、美国专利第5,591,639号、美国专利第5,658,759号、EP338841、美国专利第5,879,936号和美国专利第5,891,693号中所述。

[0219] 使用本领域众所周知的技术从细胞培养基中分离并纯化抗体后,如美国专利第9,168,314号所述将其通过接头与澳瑞他汀偶联。

[0220] 本文所述的单克隆抗TF抗体例如可以通过首先由Kohler等,Nature,256,495(1975)中描述的杂交瘤方法来制造,或者可以通过重组DNA方法来制造。单克隆抗体也可以采用例如Clackson等,Nature 352:624-628(1991)和Marks等,J.Mol.Biol.222(3):581-597(1991)中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离。单克隆抗体可以从任何合适的来源获得。因此,例如单克隆抗体可以从用感兴趣的抗原免疫的小鼠获得的鼠脾脏B细胞制备的杂交瘤获得,所述感兴趣的抗原例如以在表面上表达抗原的细胞或编码感兴趣的抗原的核酸的形式。单克隆抗体也可以从来源于经免疫的人或非人哺乳动物(如大鼠、狗、灵长类等)的表达抗体的细胞的杂交瘤获得。

[0221] 在一个实施方式中,本发明的抗体是人抗体。可以使用携带一部分人免疫系统而非小鼠系统的转基因或转染色体小鼠来产生针对组织因子的人单克隆抗体。这样的转基因和转染色体小鼠包括本文中分别称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠,它们在本文中合称为“转基因小鼠”。

[0222] HuMAb小鼠包含人免疫球蛋白基因小基因座,其编码未重排的人重链(μ 和 γ)和 κ 轻链免疫球蛋白序列,以及使内源性 μ 和 κ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg,N.等,Nature,368,856-859(1994))。因此,小鼠表现出小鼠IgM或 κ 表达降低,并且对免疫产生反应,引入的人重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变,以产生高亲和力的人IgG, κ 单克隆抗体(Lonberg,N.等,(1994),同上;综述于Lonberg,N.实验药理学手册(Handbook of Experimental Pharmacology)113,49-101(1994),Lonberg,N.和Huszar.D.,Intern.Rev.Immunol,Vol.13 65-93(1995)以及Harding,F.和Lonberg,N.Ann,N.Y.Acad.Sci764:536-546(1995))。HuMAb小鼠的制备详细描述于Taylor,L.等,核酸研究(Nucleic Acids Research.)20:6287-6295(1992),Chen,J.等,国际免疫学(International Immunology.)5:647-656(1993),Tuailon等,J.Immunol,152:2912-2920(1994),Taylor,L.等,International Immunology,6:579-591(1994),Fishwild,D.等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)。也参见美国专利第5,545,806号、美国专利第5,569,825号、美国专利第5,625,126号、美国专利第5,633,425号、美国专利第5,789,650号、美国专利第5,877,397号、美国专利第5,661,016号、美国专利第5,814,318号、美国专利第5,874,299号、美国专利第5,770,429号、美国专利第5,545,807、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918和WO 01/09187。

[0223] HCo7小鼠在其内源性轻链(κ)基因中具有JKD破坏(如Chen等,EMBO J.12:821-830(1993)中所述),在其内源性重链基因中具有CMD破坏(如WO01/14424的实施例1中所述),具有KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述)和HCo7人重链转基因(如美国专利第5,770,429号中所述)。

[0224] HCo12小鼠在其内源性轻链(κ)基因中具有JKD破坏(如Chen等,EMBO J.12:821-830(1993)中所述),在其内源性重链基因中具有CMD破坏(如WO01/14424的实施例1中所

述),具有KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述)和HCo12人重链转基因(如W001/14424的实施例2中所述)。

[0225] HCo17转基因小鼠品系(也参见US 2010/0077497)是通过共注射pHC2的80kb插入片段(Taylor等,(1994)Int.Immunol.,6:579-591)、pVX6的Kb插入片段以及yIgH24染色体的-460kb酵母人工染色体片段而产生的。该品系记作(HCo17)25950。接着,将(HCo17)25950系与包含CMD突变(述于PCT公开W0 01109187的实施例1中)、JKD突变(Chen等,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05)9272转基因(Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠一起繁殖。所得小鼠在背景纯合子中表达人免疫球蛋白重链和 κ 轻链转基因,以破坏内源性小鼠重链和 κ 轻链基因座。

[0226] HCo20转基因小鼠品系是共注射小基因座30重链转基因pHC2、含有种系可变区(Vh)的YAC yIgH10以及小基因座构建体pVx6的结果(如W009097006中所述)。接着,将(HCo20)系与包含CMD突变(述于PCT公开W0 01/09187的实施例1中)、JKD突变(Chen等,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05)9272转基因(Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠一起繁殖。所得小鼠在背景纯合子中表达人10免疫球蛋白重链和 κ 轻链转基因,以破坏内源性小鼠重链和 κ 轻链基因座。

[0227] 为了产生具有Balb/c种系的有益效果的HuMab小鼠,将HuMab小鼠与通过KC05种系和野生型Balb/c小鼠的回交而产生的KC005[MIK](Balb)小鼠杂交(如Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851),以产生小鼠,如W009097006中所述。使用该杂交Balb/c杂合体来创建HCo12、HCo17和HCo20品系。

[0228] 在KM小鼠品系中,如Chen等,EMBO J.12:811-820(1993)中所述,内源性小鼠 κ 轻链基因已被纯合破坏,并且如W0 01/09187的实施例1中所述,内源性小鼠重链基因已被纯合破坏。该小鼠品系携带人 κ 轻链转基因KCo5,如Fishwild等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述。该小鼠品系还携带由染色体14片段hCF(SC20)组成的人重链转染色体,如W0 02/43478中所述。

[0229] 来自这些转基因小鼠的脾细胞可用于产生杂交瘤,所述杂交瘤可根据众所周知的技术分泌人单克隆抗体。也可以通过产生对于感兴趣的免疫球蛋白重链和轻链序列而言是转基因的另一种非人哺乳动物或植物,并由此产生可回收形式的抗体,从而以转基因方式产生本发明的人单克隆抗体或多克隆抗体或源自其他物种的本发明的抗体。与哺乳动物中的转基因生产相关,抗体可以在山羊、牛或其他哺乳动物的乳中产生并从中回收。参见例如美国专利第5,827,690号、美国专利第5,756,687号、美国专利第5,750,172号和美国专利第5,741,957号。

[0230] 此外,本发明的人抗体或来自其他物种的本发明的抗体可以使用本领域众所周知的技术,通过展示型技术来产生,包括但不限于噬菌体展示、逆转录病毒展示、核糖体展示和其他技术,并且可以对所得分子进行另外的成熟、例如亲和力成熟,因为这样的技术是本领域众所周知的(参见例如Hoogenboom等,J.Mol.Biol.227(2):381-388(1992)(噬菌体展示)、Vaughan等,Nature Biotech,14:309(1996)(噬菌体展示)、Hanes和Plutchau,PNAS USA 94:4937-4942(1997)(核糖体展示)、Parmley和Smith,Gene,73:305-318(1988)(噬菌体展示)、Scott,TIBS.17:241-245(1992)、Cwirla等,PNAS USA,87:6378-6382(1990)、Russel等,Nucl.Acids Research,21:1081-4085(1993)、Hogenboom等,Immunol,Reviews,

130:43-68(1992)、Chiswell和McCafferty,TIBTECH,10:80-84(1992)、以及美国专利第5,733,743号)。如果利用展示技术来产生非人的抗体,则此类抗体可以被来源化。

[0231] III. 治疗方法

[0232] A. 宫颈癌

[0233] 尽管在筛查、诊断、预防和治疗方面取得了进步,宫颈癌仍然是女性与癌症相关的死亡的主要原因之一。它占新诊断癌症病例总数的约4%,占癌症死亡总数的4%。参见Zhu等,2016,Drug Des.Devel.Ther.10:1885-1895。宫颈癌是全球第七大最常见的女性癌症,也是欧盟第十六大最常见的癌症。根据最初发病时的阶段,25-61%的妇女的宫颈癌会复发。参见Tempfer等,2016,Oncol.Res.Treat.39:525-533。在大多数情况下,复发的疾病在初次治疗后的2年内被诊断出,并可能在各个部位被观察到。化学治疗是这些患者的标准治疗方法。参见Zhu等,2016,Drug Des.Devel.Ther.10:1885-1895。目前,中位总生存期已超过一年,但是,IV期宫颈癌的五年相对生存率仅为15%,这表明对改进的宫颈癌治疗方法的高度需求。

[0234] 本发明提供用本文所述的抗体-药物偶联物治疗宫颈癌的方法。在一个优选的方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一个方面中,本文所述的抗体-药物偶联物用于治疗对象中宫颈癌的方法。在一些实施方式中,对象先前未经接受过宫颈癌的治疗。在一些实施方式中,对象接受过针对宫颈癌的至少一种先前治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和顺铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和卡铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和托泊替康治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和顺铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和托泊替康治疗。在一些实施方式中,对象先前未经贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式,对象不符合用贝伐珠单抗治疗的资格。在一些实施方式中,对象不是治愈性疗法的候选人。在一些实施方式中,治愈性疗法是放射治疗和/或内脏切除疗法。在一些实施方式中,治愈性疗法是放射治疗。在一些实施方式中,治愈性疗法是内脏切除疗法。在一些实施方式中,对象在15和25岁之间。在一些实施方式中,对象在20和25岁之间。在一些实施方式中,对象在25和30岁之间。在一些实施方式中,对象在30和35岁之间。在一些实施方式中,对象在35和44岁之间。在一些实施方式中,对象在35和40岁之间。在一些实施方式中,对象在40和45岁之间。在一些实施方式中,对象在45和50岁之间。在一些实施方式中,对象在50和55岁之间。在一些实施方式中,对象在55和60岁之间。在一些实施方式中,对象在60和65岁之间。在一些实施方式中,对象在65和70岁之间。在一些实施方式中,对象在70和75岁之间。在一些实施方式中,对象在75和80岁之间。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象大于或等于65岁。在一些实施方式中,对象的TF组织学评分为至少1。通过使用分析验证的免疫组织化学测定分析对象活检样品中的膜和细胞质TF表达来确定TF组织学评分。TF组织学评分(H-评分)是根据可评估样品中具有低等(1+)、中等(2+)和高等(3+)的膜或胞质TF表达强度的肿瘤组织的百分比,使用以下公式计算得出的: $H-评分 = (1 \times \%) + (2 \times [\% \text{细胞} 2+]) + (3 \times [\% \text{细胞} 3+])$ 。在一些实施方式中,对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为2。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为3。在一些实施方式中,

对象的ECOG评分为4。在特定实施方式中,对象是人。

[0235] 在本文提供的方法或用途的一些实施方式中,宫颈癌是腺癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃状细胞癌或前庭腺癌。在一些实施方式中,宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是腺癌。在一些实施方式中,宫颈癌是腺鳞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是鳞状细胞癌。在一些实施方式中,宫颈癌是非鳞状细胞癌。在一些实施方式中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。在一些实施方式中,使用免疫组化(IHC)确定表达TF的细胞的百分比。在一些实施方式中,使用流式细胞术确定表达TF的细胞的百分比。在一些实施方式中,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)确定表达TF的细胞的百分比。

[0236] 在本文提供的方法或用途的一些实施方式中,宫颈癌是0、1、2、3或4期宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4A或4B期宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌由国际妇产科联合会(FIGO)分期系统分期。在一些实施方式中,分期基于临床检查。在一些实施方式中,在0期宫颈癌中,癌局限于宫颈的表面层(内壁细胞)。在一些实施方式中,在1期宫颈癌中,癌已生长到深入宫颈,但尚未扩散到宫颈之外。在一些实施方式中,在1A期宫颈癌中,侵袭性癌只能通过显微镜来诊断,并且最深的浸润小于5mm,最大的延伸小于7mm。在一些实施方式中,在1B期宫颈癌中,病灶在临床上可见的,并且仅限于宫颈。在一些实施方式中,在2期宫颈癌中,宫颈癌已浸润到子宫,但未浸润到骨盆壁或阴道下部三分之一。在一些实施方式中,在2A期宫颈癌中,没有子宫旁的浸润。在一些实施方式中,在2B期宫颈癌中,有子宫旁的浸润。在一些实施方式中,在3期宫颈癌中,肿瘤延伸到骨盆壁和/或累及阴道下部三分之一和/或引起肾积水或肾功能不全。在一些实施方式中,在3A期宫颈癌中,肿瘤累及阴道下部三分之一,没有延伸到骨盆壁。在一些实施方式中,在3B期宫颈癌中,延伸到骨盆壁和/或引起肾积水或肾功能不全。在一些实施方式中,在4期宫颈癌中,癌已经超出了真骨盆或累及了膀胱或直肠的粘膜。在一些实施方式中,在4A期宫颈癌中,肿瘤已扩散到邻近器官。在一些实施方式中,在4B期宫颈癌中,肿瘤已扩散到远隔器官。在一些实施方式中,宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3或4级宫颈癌。在一些实施方式中,晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是转移性宫颈癌和复发性宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是转移性宫颈癌。在一些实施方式中,宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0237] 在本文提供的方法或用途的一些实施方式中,对象先前已经作过宫颈癌的治疗。在一些实施方式中,对象对治疗没有反应(例如,对象在治疗期间经历了疾病进展)。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂不是本文所述的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)或它们的任意组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是

伊沙匹隆。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是甲磺酸伊马替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多西他赛。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉非替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是白蛋白结合-紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是培美曲塞。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是长春瑞滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多喜(doxil)。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是西妥昔单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是纳武单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨和氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂选自下组:化学治疗剂、培美曲塞、白蛋白结合-紫杉醇、长春瑞滨、贝伐珠单抗、顺铂、卡铂、紫杉醇、托泊替康、贝伐珠单抗和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和顺铂的组合、贝伐珠单抗和卡铂的组合、紫杉醇和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合、以及贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是化学治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,对象接受过针对宫颈癌的放射治疗,但对放射没有反应。在一些实施方式中,对象对采用不超过两种在先全身治疗方案的治疗没有反应。在一些实施方式中,对象对采用一种或两种在先全身治疗方案的治疗没有反应。在一些实施方式中,对象对采用一种在先全身治疗方案的治疗没有反应。在一些实施方式中,对象对采用两种在先全身治疗方案的治疗没有反应。

[0238] 在本文提供的方法或用途的一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂作过宫颈癌的治疗。在一些实施方式中,对象在治疗后复发。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂不是本文所述的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗

(nivolumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)或它们的任意组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是伊沙匹隆。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是甲磺酸伊马替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多西他赛。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉非替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是白蛋白结合-紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是培美曲塞。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是长春瑞滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多喜(doxil)。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是西妥昔单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是纳武单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨和氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂选自下组:化学治疗剂、培美曲塞、白蛋白结合-紫杉醇、长春瑞滨、贝伐珠单抗、顺铂、卡铂、紫杉醇、托泊替康、贝伐珠单抗和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和顺铂的组合、贝伐珠单抗和卡铂的组合、紫杉醇和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合、以及贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是化学治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,对象接受过针对宫颈癌的放射治疗,但在放射治疗后复发。在一些实施方式中,对象在采用不超过两种在先全身治疗方案的治疗后复发。在一些实施方式中,对象在采用一种或两种在先全身治疗方案的治疗后复发。在一些实施方式中,对象在采用一种在先全身治疗方案的治疗后复发。在一些实施方式中,对象在采用两种在先全身治疗方案的治疗后复发。

[0239] 在本文提供的方法或用途的一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂作过宫颈癌的治疗。在一些实施方式中,对象在治疗后经历了疾病进展。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂不是本文所述的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式

中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)或它们的任意组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是伊沙匹隆。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是甲磺酸伊马替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多西他赛。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉非替尼。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是白蛋白结合-紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是培美曲塞。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是长春瑞滨。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是多喜(doxil)。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是西妥昔单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是纳武单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是吉西他滨和氟尿嘧啶。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂选自下组:化学治疗剂、培美曲塞、白蛋白结合-紫杉醇、长春瑞滨、贝伐珠单抗、顺铂、卡铂、紫杉醇、托泊替康、贝伐珠单抗和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和顺铂的组合、贝伐珠单抗和卡铂的组合、紫杉醇和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和托泊替康的组合、贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合、贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合、以及贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是化学治疗剂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是顺铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是卡铂。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是托泊替康。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和托泊替康的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和顺铂和紫杉醇的组合。在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和卡铂和紫杉醇的组合。

[0240] 在一些实施方式中,给予对象的一种或多种治疗剂是贝伐珠单抗和紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,对象先前接受过针对宫颈癌的放射治疗并在放射治疗后经历了疾病进展。在一些实施方式中,对象在采用不超过两种在先全身治疗方案的治疗后经历了疾病进展。在一些实施方式中,对象在采用一种或两种在先全身治疗方案的治疗后经历了疾病进展。在一些实施方式中,对象在采用一种在先全身治疗方案的治疗后经历了

疾病进展。在一些实施方式中,对象在采用两种在先全身治疗方案的治疗后经历了疾病进展。

[0241] 在一些实施方式中,适格对象患有第二或第三线复发性或转移性宫颈癌,并且在根据当地标准有资格接受贝伐珠单抗的情况下,在接受双重化疗(紫杉醇+顺铂/卡铂或紫杉醇+托泊替康)与贝伐珠单抗组合治疗时或之后经历了疾病进展。在先放化疗不被认为是一种治疗线。贝伐珠单抗组合顺铂/卡铂+紫杉醇或紫杉醇+托泊替康在下文中称为“贝伐珠单抗+双重化疗”。

[0242] B. 给药途径

[0243] 本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径和方式给药。给予本发明的抗体-药物偶联物的合适途径是本领域众所周知的,并且可以由本领域普通技术人员选择。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物是胃肠外给药的。胃肠外给药是指除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,包括但不限于表皮、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、肌腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸腔内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的给药途径是静脉内注射或输注。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的给药途径是静脉内输注。

[0244] C. 给药频率和剂量

[0245] 在一个方面,本发明提供用特定剂量的本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段来治疗患有本文所述的宫颈癌的对象的方法,其中以特定频率向所述对象给予本文所述的抗体-药物偶联物或抗原结合片段,直到疾病进展或不可接受的毒性。

[0246] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,以约1.5mg/kg至约2.1mg/kg对象体重范围内的剂量向所述对象给予本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段。在某些实施方式中,剂量为约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约2.0mg/kg。在一个实施方式中,剂量为2.0mg/kg。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0247] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg对象体重范围内的剂量向所述对象给予本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段。在某些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg、约0.7mg/kg、约0.75mg/kg、约0.8mg/kg、约0.85mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约0.65mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约0.9mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约1.3mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约2.0mg/kg。

[0248] 在某些实施方式中,剂量为0.65mg/kg、0.7mg/kg、0.75mg/kg、0.8mg/kg、0.85mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg或2.1mg/kg。

[0249] 在一个实施方式中,剂量为0.65mg/kg。在一个实施方式中,剂量为0.9mg/kg。在一个实施方式中,剂量为1.3mg/kg。在一个实施方式中,剂量为2.0mg/kg。在一些实施方式中,

剂量为0.65mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量是如果对象体重为100kg则应当给予的量。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

[0250] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每1至4周向对象给予一次。在某些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每周给予一次、约每2周给予一次、约每3周给予一次或约每4周给予一次。在一个实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每3周给予一次。在一个实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段每3周给予一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.0mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.0mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.0mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.0mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.1mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.1mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.1mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.1mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.2mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.2mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.2mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.2mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.3mg/kg,并且约每周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约1.3mg/kg,并且约每2周给

[illegible]

[illegible]

良事件则剂量降至1.3mg/kg。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件,且所述一个或多个不良事件是眼部不良事件,则剂量降至1.3mg/kg。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件,且所述一个或多个不良事件是周围神经病变,则剂量降至1.3mg/kg。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.9mg/kg。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件,且所述一个或多个不良事件是眼部不良事件,则剂量降至0.9mg/kg。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件,且所述一个或多个不良事件是周围神经病变,则剂量降至0.9mg/kg。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗-TF抗体-药物偶联物的剂量是如果对象体重为100kg则应当给予的量。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

[0251] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以约50mg至约200mg的平剂量给予对象,例如以约50mg的剂量或约60mg的剂量或约70mg的剂量或约80mg的剂量或约90mg的剂量或约100mg的剂量或约110mg的剂量或约120mg的剂量或约130mg的剂量或约140mg的剂量或约150mg的剂量或约160mg的剂量或约170mg的剂量或约180mg的剂量或约190mg的剂量或约200mg的剂量。在一些实施方式中,平剂量约每1至4周给予对象一次。在某些实施方式中,平剂量约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次给予对象。在一些实施方式中,平剂量约每3周(如±3天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0252] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以50mg和200mg之间的统一剂量给予对象,例如50mg的剂量或60mg的剂量或70mg的剂量或80mg的剂量或90mg的剂量或100mg的剂量或110mg的剂量或120mg的剂量或130mg的剂量或140mg的剂量或150mg的剂量或160mg的剂量或170mg的剂量或180mg的剂量或190mg的剂量或200mg的剂量。在一些实施方式中,平剂量约每1至4周给予对象一次。在某些实施方式中,平剂量约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次给予对象。在一些实施方式中,平剂量约每3周(如±3天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0253] 在一些实施方式中,本文所述的治疗方法或用途还包括给予一种或多种其他治疗剂。在一些实施方式中,一种或多种其他治疗剂与本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段如替索士单抗维多汀同时给予。在一些实施方式中,一种或多种其他治疗剂与本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段依次给予。

[0254] D. 治疗转归

[0255] 在一个方面,用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段治疗宫颈癌的方法导致在给予抗体-药物偶联物后,对象中的一种或多种治疗效果相对于基线得到改善。在一些实施方式中,一种或多种治疗效果是源自宫颈癌的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期或它们的任意组合。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是源自宫颈癌的肿瘤的大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是减小肿瘤大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是稳定的疾病。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是部分缓解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是完全缓解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是客观缓解率。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是缓解持续时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是达到缓解时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是无进展生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是总生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是癌症消退。

[0256] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,对于用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的反应可包括以下标准(RECIST标准1.1):

[0257]	类别	标准
	基于靶病灶 完全缓解(CR)	所有靶病灶消失。 任何病理性淋巴结都必须在短轴上减小至< 10 mm。

[0258]

	部分缓解(PR)	以靶病灶的最长直径(LD)的基线总和为参比，LD的总和减小 $\geq 30\%$ 。
	稳定的疾病(SD)	以试验中最小的LD总和为参比，既未充分缩小以符合PR标准，又未充分增加以符合PD标准。
	进展性疾病(PD)	以试验中记录到的最小的目标LD总和或者一个或多个新病灶的出现为参比，靶病灶的LD总和增加 $\geq 20\%$ (且 $\geq 5\text{ mm}$)。
基于非靶病灶	CR	所有靶病灶消失，且肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的大小都必须是非病理性的(短轴 $< 10\text{ mm}$)。
	SD	一个或多个非靶病灶顽固存在或/和肿瘤标志物水平维持在正常范围之上。
	PD	出现一个或多个新病灶和/或现有的非靶病灶有明确进展。

[0259] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,通过测定客观缓解率来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的有效性。在一些实施方式中,客观缓解率是肿瘤大小在最短时间内减少了预定数量的患者的比例。在一些实施方式中,客观缓解率基于RECIST 1.1版。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约20%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约30%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约40%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约50%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约60%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约70%-80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约80%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约85%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约90%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约95%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约98%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约99%。在一些实施方式中,客观缓解率为100%。在一个实施方式中,客观缓解率为约13%至35%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约14%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约19%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约21%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约23.8%。在一些实施方式中,客观缓解率为23.8%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约24%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约25%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约26%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约28%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约30%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约33%。在一些实施方式中,在患者接受过在先骨盆辐照的情况中,客观缓解率在约13%和约35%之间。在一些实施方式中,在患者接受

过在先骨盆辐照,并且患者在进行在先骨盆辐照后经历了疾病进展的情况中,客观缓解率在约13%至约35%。在一些实施方式中,在患者未接受过在先骨盆辐照的情况中,客观缓解率在约13%和约35%之间。在一些实施方式中,在患者接受过1次在先全身治疗方案的情况中,客观缓解率为至少约28.2%。在一些实施方式中,在患者接受过2次在先全身治疗方案的情况中,客观缓解率为至少约13.3%。在一些实施方式中,在患者接受过1次在先全身治疗方案,且患者在在先全身治疗方案之后经历了疾病进展的情况中,客观缓解率为至少约28.2%。在一些实施方式中,在患者接受过2次在先全身治疗方案,且患者在2次在先全身治疗方案之后经历了疾病进展的情况中,客观缓解率为至少约13.3%。在一些实施方式中,在先全身疗法是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是双重化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和顺铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和卡铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是检查点抑制剂。在一些实施方式中,在先全身疗法是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,在对象先前接受过顺铂和放疗的情况中,客观缓解率为至少约25.5%。在一些实施方式中,在对象先前未接受过顺铂和放疗的情况中,客观缓解率为至少约21.7%。在一些实施方式中,在对象先前接受过贝伐珠单抗与双重化疗的组合治疗的情况中,客观缓解率为至少约18.8%。在一些实施方式中,在对象先前未接受过贝伐珠单抗与双重化疗的组合治疗的情况中,客观缓解率为至少约32.4%。在一些实施方式中,在宫颈癌对上次在先全身治疗方案有反应的情况中,客观缓解率为至少约26.3%。在一些实施方式中,在宫颈癌对上次在先全身治疗方案没有反应的情况中,客观缓解率为至少约21.1%。在一些实施方式中,在宫颈癌是鳞状细胞癌的情况中,客观缓解率为至少约23.2%。在一些实施方式中,在宫颈癌具有非鳞状组织学的情况中,客观缓解率为至少约25.0%。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺癌的情况中,客观缓解率为至少约25.0%。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺鳞癌的情况中,客观缓解率为至少约25.0%。在一些实施方式中,在对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0的情况中,客观缓解率为至少约30.5%。参见例如,Oken M,Creech R,Tormey D,等东部合作肿瘤小组毒性与反应标准(Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group).Am J Clin Oncol.1982;5:649-655。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为1的情况中,客观缓解率是至少约14.3%。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为2的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为3的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为4的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为膜TF表达阳性的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为胞质TF表达阳性的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,阳性TF表达被定义为表达TF的宫颈癌细胞 $\geq 1\%$ 。在一些实施方式中,在对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在对象小于65岁的情况中,客观缓解率为至少约27.3%。在一些实施方式中,在对象大于或等于65岁的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在宫颈癌是3期宫颈癌的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。在一些实施方式中,在宫颈癌是4期宫颈癌的情况中,客观缓解率为约13%至约35%。

[0260] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,通过测定源自宫颈癌的肿瘤的大小来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的反应。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小相对于给予抗体-药物偶联物之前的源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约10%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约20%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约30%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约40%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约50%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约60%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约70%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约85%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约90%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约95%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约98%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约99%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小100%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小减小至少约30%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小通过核磁共振成像(MRI)来测定。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小通过计算机断层摄影(CT)来测定。在一些实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤的大小通过骨盆检查法来测定。参见Choi等,2008,J.Gynecol.Oncol.19(3):205。

[0261] 在本文提供的方法或用途的一个实施方式中,对用本文所述的抗体-药物偶联物(如替索土单抗维多汀)或其抗原结合片段进行治疗的反应促进源自宫颈癌的肿瘤消退。在一个实施方式中,相对于给予抗体-药物偶联物之前源自宫颈癌的肿瘤的大小,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约10%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约20%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约30%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约40%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约50%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约60%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约70%-80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约80%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约85%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约90%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约95%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约98%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约99%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退100%。在一个实施方式中,源自宫颈癌的肿瘤消退至少约30%。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过用核磁共振成像(MRI)测定肿瘤的大小来确定。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过用计算机断层扫描(CT)测定肿瘤的大小来确定。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过用骨盆检查法测定肿瘤的大小来确定。参见Choi等,2008,J.Gynecol.Oncol.19(3):205。

[0262] 在本文所述的方法或用途的一个实施方式中,通过测定给予抗体-药物偶联物后的无进展生存期的时间来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治

疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约2年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约5年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4.2个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少4.2个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约5个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照,并且患者在在先骨盆辐照之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者未接受在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案,并且患者在在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案,并且患者在2次在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在先全身疗法是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是双重化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和顺铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和卡铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是检查点抑制剂。在一些实施方式中,在先全身疗法是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,在宫颈癌是鳞状细胞癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺鳞癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为0的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为1的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实

施方式中,在对象的ECOG评分为2的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为3的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为4的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为膜TF表达阳性的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为胞质TF表达阳性的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,阳性TF表达被定义为表达TF的宫颈癌细胞 $\geq 1\%$ 。在一些实施方式中,在对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象小于65岁的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在对象大于或等于65岁的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是3期宫颈癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是4期宫颈癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期。

[0263] 在本文所述的方法或用途的一个实施方式中,通过测定给予抗体-药物偶联物后的达到缓解的时间来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间少于约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月或约12个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约1个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约1.2个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约1.4个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约2个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约3个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约5个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受在先骨盆辐照,并且患者在在先骨盆辐照之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者未接受在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受1次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受2次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案,并且患者在在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案,并且患者在2次在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在先全身疗法是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗。

在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是双重化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和顺铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和卡铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是检查点抑制剂。在一些实施方式中,在先全身疗法是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,在宫颈癌是鳞状细胞癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺鳞癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为0的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为1的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为2的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为3的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为4的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为膜TF表达阳性的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为胞质TF表达阳性的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,阳性TF表达被定义为表达TF的宫颈癌细胞 $\geq 1\%$ 。在一些实施方式中,在对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象小于65岁的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在对象大于或等于65岁的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是3期宫颈癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是4期宫颈癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月。

[0264] 在本文所述的方法或用途的一个实施方式中,通过测定给予抗体-药物偶联物后的总生存期的时间来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约6个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约13个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约2年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约5年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。

在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照,并且患者在在先骨盆辐照之后经历疾病进展的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者未接受在先骨盆辐照的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案,并且患者在在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案,并且患者在2次在先全身治疗方案之后经历疾病进展的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在先全身疗法是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是双重化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和顺铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和卡铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是检查点抑制剂。在一些实施方式中,在先全身疗法是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,在宫颈癌是鳞状细胞癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺鳞癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为0的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为1的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为2的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为3的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为4的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为膜TF表达阳性的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为胞质TF表达阳性的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,阳性TF表达被定义为表达TF的宫颈癌细胞 $\geq 1\%$ 。在一些实施方式中,在对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象小于65岁的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在对象大于或等于65岁的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是3期宫颈癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的总生存期。在一些实施方式中,在宫颈癌是4期宫颈癌的情况下,在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的总生存期。

[0265] 在本文所述的方法或用途的一个实施方式中,通过测定给予抗体-药物偶联物后对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间来评估对用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约8个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约2年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约3年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约4年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约5年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约8.3个月。在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了在先骨盆辐照,且患者在在先骨盆辐照后经历了疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者未接受在先骨盆辐照的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者接受2次在先全身治疗方案的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了1次在先全身治疗方案,且患者在在先全身治疗方案之后经历了疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在患者接受了2次在先全身治疗方案,且患者在2次在先全身治疗方案之后经历了疾病进展的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在先全身疗法是贝伐珠单抗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是双重化疗和贝伐珠单抗的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和顺铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和卡铂的组合。在一些实施方式中,双重化疗是紫杉醇和托泊替康的组合。在一些实施方式中,在先全身疗法是检查点抑制剂。在一些实施方式中,在先全身疗法是帕博利珠单抗。在一些实施方式中,在宫颈癌是鳞状细胞癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是腺鳞癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物

后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为0的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为1的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为2的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为3的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象的ECOG评分为4的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为膜TF表达阳性的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌细胞为胞质TF表达阳性的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,阳性TF表达被定义为表达TF的宫颈癌细胞 $\geq 1\%$ 。在一些实施方式中,在对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象小于65岁的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在对象大于或等于65岁的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是3期宫颈癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。在一些实施方式中,在宫颈癌是4期宫颈癌的情况中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间至少约6个月。

[0266] 在一些实施方式中,用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段治疗宫颈癌的方法导致在给予抗体-药物偶联物后,对象中的一种或多种治疗效果相对于基线得到改善。在一些实施方式中,一种或多种治疗效果是源自宫颈癌的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期或它们的任意组合。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是源自宫颈癌的肿瘤的大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是减小肿瘤大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是稳定的疾病。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是部分缓解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是完全缓解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是客观缓解率。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是缓解持续时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是达到缓解时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是无进展生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是总生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是癌症消退。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,起源于对象宫颈癌的肿瘤大小减少至少约30%。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,起源于对象宫颈癌的肿瘤消退至少约30%。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约4

个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期,且在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期,且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期,且在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于至少约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月,且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月,且在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、8个月或约10个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物之后,对象表现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或约14个月的总生存期,且在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、8个月或约10个月。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约

19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约3个月的无进展生存期，任选地，在给予抗体-药物偶联物之后，对象表现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期，且在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约10个月的总生存期，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约3个月的无进展生存期，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期，且在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约3个月的无进展生存期，任选地，在给予抗体-药物偶联物之后，对象表现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期，且在给予抗体-药物偶联物之后，达到缓解时间小于约小于约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月，并且在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约10个月的总生存期，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月，并且在给予抗体-药物偶联物之后，达到缓解时间小于约小于约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月，并且在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约10个月的总生存期，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期，在给予抗体-药物偶联物之后，对象表现出至少约3个月的无进展生存期，任选地，其中在给予抗体-药物偶联物之后，对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中，客观缓解率为约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%，在给予

抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月,并且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期,并且在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月,并且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期,或在给予抗体-药物偶联物约6个月后,在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%,在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月,并且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约4个月、约5个月、或约6个月的无进展生存期,并且在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期,并且在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物之后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为0。在一些实施方式中,对象的ECOG评分为1。在一些实施方式中,对象小于65岁。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象先前未用贝伐珠单抗治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和顺铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和卡铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用紫杉醇和托泊替康治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和顺铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐珠单抗、紫杉醇和托泊替康治疗。

[0267] E. 不良事件

[0268] 在一个方面,用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段治疗宫颈癌的方法导致对象中发展出一个或多个不良事件。在一些实施方式中,向对象给予其他治疗剂以消除不良事件或降低不良事件的严重程度。在一些实施方式中,对象发展出的一个或多个不良事件是贫血、腹痛、出血相关不良事件、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病、总体身体健康恶化或它们的任意组合。在一些实施方式,对象发展的不良事件是贫血。在一些实施方式,对象发展的不良事件是腹

痛。在一些实施方式,对象发展的不良事件是出血相关不良事件。在一些实施方式,对象发展的不良事件是低钾血症。在一些实施方式,对象发展的不良事件是低钠血症。在一些实施方式,对象发展的不良事件是鼻出血。在一些实施方式,对象发展的不良事件是疲劳。在一些实施方式,对象发展的不良事件是恶心。在一些实施方式,对象发展的不良事件是脱发。在一些实施方式,对象发展的不良事件是结膜炎。在一些实施方式,对象发展的不良事件是便秘。在一些实施方式,对象发展的不良事件是食欲下降。在一些实施方式,对象发展的不良事件是腹泻。在一些实施方式,对象发展的不良事件是呕吐。在一些实施方式,对象发展的不良事件是周围神经病。在一些实施方式,对象发展的不良事件是总体身体健康恶化。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是4级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是治疗相关的治疗紧急不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、类固醇滴眼剂或其任意组合。在本文的任何实施方式的一些中,给予对象用其他治疗剂的治疗,以消除不良事件(例如,结膜炎和/或角膜炎)或降低该不良事件的严重程度。在一些实施方式中,治疗是眼部血管收缩药。在一些实施方式中,眼部血管收缩药是酒石酸溴莫尼定0.2%滴眼剂。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前即刻给予3滴酒石酸溴莫尼定0.2%滴眼剂。在一些实施方式中,治疗是眼部冷却垫(如THERA PEARL眼膜之类)。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物期间应用眼部冷却垫。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前5分钟应用眼部冷却垫,并在抗体-药物偶联物的整个输注期间保持。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前5分钟应用眼部冷却垫,并在抗体-药物偶联物的整个输注期间保持,在抗体-药物偶联物的输注结束后持续至少约30分钟。在一些实施方式中,治疗是类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,类固醇滴眼剂是地塞米松0.1%滴眼剂。在一些实施方式中,在总计4天的抗体-药物偶联物的每次输注之前和之后应用类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,在开始输注抗体-药物偶联物之前约24小时开始应用类固醇滴眼剂,并应用到直到输注抗体-药物偶联物之后约72小时。在一些实施方式,每天每只眼中给予1滴类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,治疗是润滑滴眼剂。在一些实施方式中,从第一次输注抗体-药物偶联物开始给予润滑滴眼剂,并继续给予直到最后一次输注抗体-药物偶联物后30天。在一些实施方式中,每天给予润滑滴眼剂。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是与反复输注相关的反应,并且其他治疗剂是抗组胺药、对乙酰氨基酚和/或皮质类固醇。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是中性粒细胞减少症,并且其他治疗剂是生长因子支持物(G-CSF)。

[0269] 在一个方面,用本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段治疗的对象处于发展出一个或多个不良事件的风险。在一些实施方式中,向对象给予其他治疗剂以防止不良事件的发展或降低不良事件的严重程度。在一些实施方式中,对象处于发展风险中的一个或多个不良事件是贫血、出血相关不良事件、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病、总体身体健康恶化或它们的任意组合。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是贫血。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是腹痛。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是出血相关不良事件。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是低钾血症。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是低钠血症。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是鼻出血。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是疲劳。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是恶心。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是脱发。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是结膜炎。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是便秘。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是食欲下降。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是腹泻。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是呕吐。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是周围神经病。在一些实施方式,对象处于发展风险中的不良事件是总体身体健康恶化。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是4级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是治疗相关的治疗紧急不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他试剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和角膜炎,并且其他试剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎,并且其他试剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩剂、类固醇滴眼剂或其任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是角膜炎,并且其他试剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、类固醇滴眼剂或其任意组合。在本文的任何实施方式的一些中,给予对象采用其他治疗剂的治疗以防止不良事件的发展或降低不良事件(例如,结膜炎和/或角膜炎)的严重程度。在一些实施方式中,治疗是眼部血管收缩药。在一些实施方式中,眼部血管收缩药是酒石酸溴莫尼定0.2%滴眼剂。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前即刻给予3滴酒石酸溴莫尼定0.2%滴眼剂。在一些实施方式中,治疗是眼部冷却垫(如THERA PEARL眼膜之类)。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物期间应用眼部冷却垫。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前5分钟应用眼部冷却垫,并在抗体-药物偶联物的整个输注期间保持。在一些实施方式中,在开始给予抗体-药物偶联物前5分钟应用眼部冷却垫,并在抗体-药物偶联物的整个输注期间保持,在抗体-药物偶联物的输注结束后持续至少约30分钟。在一些实施方式中,治疗是类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,类固醇滴眼剂是地塞米松0.1%滴眼剂。在一些实施

方式中,在总计4天的抗体-药物偶联物的每次输注之前和之后应用类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,在开始输注抗体-药物偶联物之前约24小时开始应用类固醇滴眼剂,并应用到直到输注抗体-药物偶联物之后约72小时。在一些实施方式,每天每只眼中给予1滴类固醇滴眼剂。在一些实施方式中,治疗是润滑滴眼剂。在一些实施方式中,从第一次输注抗体-药物偶联物开始给予润滑滴眼剂,并继续给予直到最后一次输注抗体-药物偶联物后30天。在一些实施方式中,每天给予润滑滴眼剂。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是与反复输注相关的反应,并且其他药剂是抗组胺药、对乙酰氨基酚和/或皮质类固醇。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是中性粒细胞减少症,并且其他药剂是生长因子支持物(G-CSF)。

[0270] IV. 组合物

[0271] 在一些方面中,本文还提供包含本文所述的任何抗TF抗体-药物偶联物的组合物(如药物组合物)。

[0272] 通过将具有所需纯度程度的活性成分与任选的药理学上可接受的运载体、赋形剂或稳定剂混合来制备治疗制剂以进行储存(雷明顿:《药理学科学与实践》(The Science and Practice of Pharmacy),第20版,LWW出版社(Lippincott Williams&Wilkins),Gennaro编,宾夕法尼亚州费城,2000)。

[0273] 可接受的运载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受者无毒,包括缓冲剂、抗氧化剂(包括抗坏血酸、甲硫氨酸、维生素E、焦亚硫酸钠);防腐剂、等渗剂、稳定剂、金属络合物(如锌蛋白络合物);螯合剂,如EDTA和/或非离子表面活性剂。

[0274] 缓冲剂可用于将pH控制在达到最佳治疗有效性的范围内,尤其是在稳定性取决于pH的情况下。缓冲液可以以约50mM至约250mM范围内的浓度存在。用于本发明的合适的缓冲剂包括有机和无机酸及其盐。例如柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、草酸盐、乳酸盐、乙酸盐。此外,缓冲液可以包括组氨酸和三甲胺盐(例如Tris)。

[0275] 可以添加防腐剂以防止微生物生长,并且防腐剂通常以约0.2%-1.0%(w/v)范围内的量存在。用于本发明的合适的防腐剂包括十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎卤铵(例如,苯扎氯铵、苯扎溴铵、苯扎碘铵)、苄索氯铵;硫柳汞、苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇、3-戊醇和间甲酚。

[0276] 可以存在张力剂,有时称为“稳定剂”,以调节或维持组合物中液体的张力。当与带电的大型生物分子(如蛋白质和抗体)一起使用时,它们通常被称为“稳定剂”,因为它们可以与氨基酸侧链的带电基团相互作用,从而减少分子间和分子内相互作用的可能性。将其他成分的相对量考虑在内,张力剂可以以约0.1重量%至约25重量%或约1重量%至约5重量%的任何量存在。在一些实施方式中,张力剂包括多元糖醇、三元或更高级的糖醇,例如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖醇。

[0277] 其他赋形剂包括可用作以下一种或多种的试剂:(1)填充剂、(2)溶解度增强剂、(3)稳定剂和(4)防止变性或粘附在容器壁上的试剂。这样的赋形剂包括:多元糖醇(上面列举);氨基酸,例如丙氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、亮氨酸,2-苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇,例如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌醇糖(myoinositol)、肌-肌醇、半乳糖、半乳糖

醇、甘油、环糖醇(例如,肌醇)、聚乙二醇;含硫的还原剂,例如脲、谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙醇酸钠、硫代甘油、 α -单硫代甘油和硫代硫酸钠;低分子量蛋白质,例如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或其他免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;单糖(例如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖;二糖(例如,乳糖、麦芽糖、蔗糖);三糖(例如,棉子糖);以及多糖(例如葡聚糖或右旋糖酐)。

[0278] 可以存在非离子表面活性剂或去污剂(也称为“湿润剂”),以帮助溶解治疗剂并保护治疗蛋白免于搅动引起的聚集,这也使制剂暴露于剪切表面应力而不会引起活性治疗性蛋白质或抗体的变性。非离子表面活性剂以约0.05mg/ml至约1.0mg/ml或约0.07mg/ml至约0.2mg/ml的范围存在。在一些实施方式中,非离子表面活性剂以约0.001%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.025%w/v的范围存在。

[0279] 合适的非离子表面活性剂包括聚山梨酸酯(20、40、60、65、80等)、泊洛沙姆(184、188等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、聚桂醇400、聚乙二醇硬脂酸酯40(polyoxyl 40stearate)、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、单硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。可以使用的阴离子去污剂包括月桂基硫酸钠、琥珀酸二辛酯磺酸钠和磺酸二辛酯钠。阳离子去污剂包括苯扎氯铵和苿索氯铵。

[0280] W02015/075201中描述了用于本文提供的治疗方法的、包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的制剂。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含抗TF抗体-药物偶联物、组氨酸、蔗糖和D-甘露糖醇的制剂,其中所述制剂的pH为约6.0。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含浓度约为10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度约为30mM的组氨酸、浓度约为88mM的蔗糖、浓度约为165mM的D-甘露糖醇的制剂,其中所述制剂的pH为约6.0。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含浓度为10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度为30mM的组氨酸、浓度为88mM的蔗糖、浓度为165mM的D-甘露糖醇的制剂,其中所述制剂的pH为6.0。在一些实施方式中,制剂包含浓度约为10mg/ml的替索土单抗维多汀、浓度约为30mM的组氨酸、浓度约为88mM的蔗糖、浓度约为165mM的D-甘露糖醇,其中所述制剂的pH为6.0。

[0281] 在本文提供的一些实施方式中,本文所述的包含抗TF抗体-药物偶联物的制剂不包含表面活性剂(即无表面活性剂)。

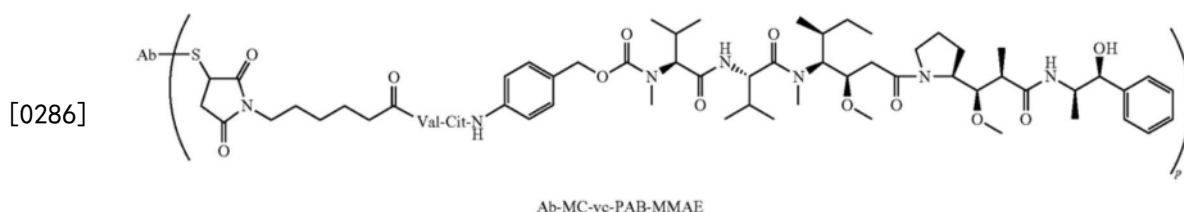
[0282] 用于体内给药的制剂必须是无菌的。可以通过用无菌滤膜过滤来使制剂无菌。本文的治疗剂组合物一般将被置于具有无菌进入端口的容器中,例如,具有可用皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液包或瓶中。

[0283] 给药途径是根据已知和公认的方法,例如通过长时间以适当方式单次或多次推注或输注,如通过皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、动脉内、病灶内或关节内途径进行注射或输注,局部给药,吸入或通过持续释放或延长释放的方式。

[0284] 根据所治疗的特定适应症的需要,本文的制剂也可以含有超过一种活性化合物,优选相互间不会产生不良影响的具有补充活性的化合物。或者或此外,组合物可以包含细胞毒性剂、细胞因子或生长抑制剂。这些分子适合以目标效果有效量存在于组合中。

[0285] 本发明提供包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的群体的组合物,用于本文所述的治疗宫颈癌的方法。在一些方面,本文提供包含抗体-药物偶联物群

体的组合物,其中所述抗体-药物偶联物包含附接至MMAE的接头,其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0287] 其中,p表示1至8的数字,S表示抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,并且Ab表示本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段,例如替索土单抗。在一些实施方式中,p表示3至5的数字。在一些实施方式中,组合物中的p的平均值约为4。在一些实施方式中,群体是抗体-药物偶联物的混合群体,其中对于各抗体-药物偶联物,p在1至8之间变化。在一些实施方式中,群体是抗体-药物偶联物的均一群体,其中各抗体-药物偶联物的p具有相同数值。

[0288] 在一些实施方式中,包含本文所述的抗体-药物偶联物的组合物与一种或多种其他治疗剂共同给药。在一些实施方式中,共同给药是同时的或依次的。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物与一种或多种其他治疗剂同时给予。在一些实施方式中,同时意指抗体-药物偶联物和一种或多种治疗剂以小于1小时的间隔,如小于约30分钟的间隔、小于约15分钟的间隔、小于约10分钟的间隔或小于约5分钟的间隔给予对象。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物与一种或多种其他治疗剂依次给予。在一些实施方式中,依次给药是指将抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以至少1小时的间隔、至少2小时的间隔、至少3小时的间隔、至少4小时的间隔、至少5小时的间隔、至少6小时的间隔、至少7小时的间隔、至少8小时的间隔、至少9小时的间隔、至少10小时的间隔、至少11小时的间隔、至少12小时的间隔、至少13小时的间隔、至少14小时的间隔、至少15小时的间隔、至少16小时的间隔、至少17小时的间隔、至少18小时的间隔、至少19小时的间隔、至少20小时的间隔、至少21小时的间隔、至少22小时的间隔、至少23小时的间隔、至少24小时的间隔、至少2天的间隔、至少3天的间隔、至少4天的间隔、至少5天的间隔、至少5天的间隔、至少7天的间隔、至少2周的间隔、至少3周的间隔或至少4周的间隔给药。在一些实施方式中,包含本文所述的抗体-药物偶联物的组合物与一种或多种治疗剂共同给药,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,包含本文所述的抗体-药物偶联物的组合物与一种或多种治疗剂共同给药,以防止不良事件的发展或降低不良事件的严重程度。

[0289] 在一些实施方式中,包含本文所述的抗体-药物偶联物的组合物与一种或多种治疗剂共同给药,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,共同给药是同时的或依次的。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物与一种或多种治疗剂同时给药,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,同时是指将抗体-药物偶联物和一种或多种治疗剂以小于1小时的间隔、例如小于约30分钟的间隔、小于约15分钟的间隔、小于约10分钟的间隔或小于约5分钟的间隔给予对象,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物与一种或多种治疗剂依次给药,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式

中,依次给药是指将抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以至少1小时的间隔、至少2小时的间隔、至少3小时的间隔、至少4小时的间隔、至少5小时的间隔、至少6小时的间隔、至少7小时的间隔、至少8小时的间隔、至少9小时的间隔、至少10小时的间隔、至少11小时的间隔、至少12小时的间隔、至少13小时的间隔、至少14小时的间隔、至少15小时的间隔、至少16小时的间隔、至少17小时的间隔、至少18小时的间隔、至少19小时的间隔、至少20小时的间隔、至少21小时的间隔、至少22小时的间隔、至少23小时的间隔、至少24小时的间隔、至少2天的间隔、至少3天的间隔、至少4天的间隔、至少5天的间隔、至少5天的间隔、至少7天的间隔、至少2周的间隔、至少3周的间隔或至少4周的间隔给药。在一些实施方式中,本文所述的抗体-药物偶联物在一种或多种治疗剂之前给予,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,一种或多种治疗剂在抗体-药物偶联物之前给予,以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0290] V. 制品和试剂盒

[0291] 在另一方面,提供制品或试剂盒,其包括本文所述的抗TF抗体-药物偶联物。该制品或试剂盒可以进一步包括在本发明的方法中使用抗体的说明书。因此,在某些实施方式中,制品或试剂盒包括在治疗对象中的宫颈癌的方法中使用抗TF抗体-药物偶联物的说明书,其中包括给予对象有效量的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3级宫颈癌或4级宫颈癌。在一些实施方式中,晚期宫颈癌是转移性癌症。在一些实施方式中,宫颈癌是转移性癌症和复发性癌症。在一些实施方式中,宫颈癌是复发性癌症。在一些实施方式中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗,但是对治疗没有反应、在治疗后复发或在治疗中经历疾病进展。在本文的在先治疗的一些实施方式中,一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,对象是人。

[0292] 制品或试剂盒可以进一步包括容器。合适的容器包括例如瓶子、小瓶(如双室小瓶)、注射器(如单室或双室注射器)和试管。在一些实施方式中,容器是小瓶。该容器可以由多种材料形成,例如玻璃或塑料。该容器装有制剂。

[0293] 制剂或试剂盒可以进一步包括位于容器上或与容器相连的标签或包装插页,可以指示配制和/或使用制剂的指导。标签或包装插页可以进一步指示制剂可用于或旨在用于皮下、静脉内(如静脉内输注)或其他给药方式来治疗对象中的宫颈癌,例如本文所述的宫颈癌(如晚期宫颈癌,例如3级或4级或转移性宫颈癌)。装有制剂的容器可以是一次性小瓶或多次使用的小瓶,允许重复给予重建的制剂。制品或试剂盒还可以包括包含合适的稀释剂的第二容器。制品或试剂盒还可以包括从商业、治疗 and 用户角度出发期望的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器和带有使用说明书的包装插页。

[0294] 任选地,本文的制品或试剂盒还包括含有第二药物的容器,其中抗TF抗体-药物偶联物是第一药物,并且该制品或试剂盒还包括用于以有效量使用第二药物治疗对象的位于标签或包装插页上的说明书。在一些实施方式中,标签或包装插页指示将第一和第二药物依次或同时给予,如本文所述。

[0295] 任选地,本文的制品或试剂盒还包括含有第二药物的容器,其中第二药物用于消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度,其中抗TF抗体-药物偶联物是第一药物,并且该制品或试剂盒还包括用于以有效量使用第二药物治疗对象的位于标签或包装插页上的说明书。在一些实施方式中,标签或包装插页指示第一和第二药物待依

次或同时给予,如本文所述,例如其中标签或包装插页指示首先给予抗-TF抗体-药物偶联物,然后给予第二药物。

[0296] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物以冻干粉末形式存在于容器中。在一些实施方式中,冻干粉末置于气密性密闭容器、例如小瓶、安瓿或药囊中,标明活性剂的量。通过注射给予药物时,例如可任选地提供一安瓿的无菌注射用水或盐水作为试剂盒的一部分,以便在给药前与药物成分混合。如果需要,这样的试剂盒还可以包括各种常规药物试剂盒组分中的一种或多种,例如具有一种或多种药学上可接受的运载体的容器、其他容器等,这对于本领域技术人员来说是显而易见。试剂盒中也可以包括印刷的说明书,作为插页或标签,标明要给予的组分的量、给药指导、和/或混合组分的指南。

[0297] VI. 示例性实施方式

[0298] 治疗方法

[0299] 1A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象先前经贝伐珠单抗治疗。

[0300] 2A. 如实施方式1A的方法,其中对象的ECOG评分为0。

[0301] 3A. 如实施方式1A的方法,其中对象的ECOG评分为1。

[0302] 4A. 如实施方式1A-3A中任一项的方法,其中对象小于65岁。

[0303] 5A. 如实施方式1A-4A中任一项的方法,其中对象先前已经用以下治疗:

[0304] a) 紫杉醇和顺铂,

[0305] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0306] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0307] 6A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。

[0308] 7A. 如实施方式6A的方法,其中对象的ECOG评分为0。

[0309] 8A. 如实施方式6A的方法,其中对象的ECOG评分为1。

[0310] 9A. 如实施方式6A-8A中任一项的方法,其中对象小于65岁。

[0311] 10A. 如实施方式6A-9A中任一项的方法,其中对象先前已经用以下治疗:

[0312] a) 紫杉醇和顺铂,

[0313] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0314] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0315] 11A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。

[0316] 12A. 如实施方式11A的方法,其中对象小于65岁。

[0317] 13A. 如实施方式11A或12A中任一项的方法,其中对象先前已经用以下治疗:

[0318] a) 紫杉醇和顺铂,

[0319] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0320] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0321] 14A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象的ECOG评分为1。

[0322] 15A. 如实施方式14A的方法,其中对象小于65岁。

[0323] 16A. 如实施方式14A或15A中任一项的方法,其中对象先前已经用以下治疗:

[0324] a) 紫杉醇和顺铂,

[0325] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0326] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0327] 17A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象小于65岁。

[0328] 18A. 如实施方式17A的方法,其中对象的ECOG评分为0。

[0329] 19A. 如实施方式17A的方法,其中对象的ECOG评分为1。

[0330] 20A. 如实施方式17A-19A中任一项的方法,其中对象先前已经用以下治疗:

[0331] a) 紫杉醇和顺铂,

[0332] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0333] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0334] 21A. 如实施方式1A-20A中任一项的方法,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0335] 22A. 如实施方式1A-21A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0336] 23A. 如实施方式1A-22A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0337] 24A. 如实施方式1A-23A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0338] 25A. 如实施方式1A-24A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0339] 26A. 一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或

其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0340] 27A.如实施方式26A的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0341] 28A.如实施方式26A或27A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。29A.如实施方式26A-28A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0342] 30A.如实施方式26A-29A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0343] 31A.一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0344] 32A.如实施方式31A的方法,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0345] 33A.如实施方式31A或32A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0346] 34A.如实施方式31A-33A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0347] 35A.如实施方式31A-34A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0348] 36A.一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个

月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0349] 37A.如实施方式36A的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0350] 38A.如实施方式36A或37A的方法,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0351] 39A.如实施方式36A-38A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0352] 40A.如实施方式36A-39A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0353] 41A.一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0354] 42A.如实施方式41A的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0355] 43A.如实施方式41A或42A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0356] 44A.如实施方式41A-43A中任一项的方法,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0357] 45A.如实施方式41A-44A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0358] 46A.一种治疗对象中的宫颈癌的方法,该方法包括向对象给予与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0359] 47A.如实施方式46A的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、

约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0360] 48A.如实施方式46A或47A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0361] 49A.如实施方式46A-48A中任一项的方法,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0362] 50A.如实施方式46A-49A中任一项的方法,其中客观缓解率为至少约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0363] 51A.如实施方式26A-50A中任一项的方法,其中对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

[0364] 52A.如实施方式26A-50A中任一项的方法,其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。

[0365] 53A.如实施方式26A-52A中任一项的方法,其中对象在采用以下的治疗期间或之后经历了疾病进展:

[0366] a) 紫杉醇和顺铂,

[0367] b) 紫杉醇和卡铂,

[0368] c) 紫杉醇和托泊替康,

[0369] d) 贝伐珠单抗,紫杉醇和顺铂,

[0370] e) 贝伐珠单抗,紫杉醇和卡铂,或

[0371] f) 贝伐珠单抗,紫杉醇和托泊替康。

[0372] 54A.如实施方式26A-53A中任一项的方法,其中对象小于65岁。

[0373] 55A.如实施方式26A-54A中任一项的方法,其中对象的ECOG评分为0。

[0374] 56A.如实施方式26A-54A中任一项的方法,其中对象的ECOG评分为1。

[0375] 57A.如实施方式1A-56A中任一项的方法,其中宫颈癌是腺癌。

[0376] 58A.如实施方式1A-56A中任一项的方法,其中宫颈癌是腺鳞癌。

[0377] 59A.如实施方式1A-56A中任一项的方法,其中宫颈癌是鳞状细胞癌。

[0378] 60A.如实施方式1A-56A中任一项的方法,其中宫颈癌是非鳞状细胞癌。

[0379] 61A.如实施方式1A-60A中任一项的方法,其中该剂量为约2.0mg/kg。

[0380] 62A.如实施方式1A-60A中任一项的方法,其中该剂量为2.0mg/kg。

[0381] 63A.如实施方式1A-62A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物约每1周、2周、3周或4周给予一次。

[0382] 64A.如实施方式1A-62A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

[0383] 65A.如实施方式1A-64A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。

[0384] 66A.如实施方式1A-65A中任一项的方法,其中宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌。

[0385] 67A.如实施方式1A-66A中任一项的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中一种或多种治疗剂不是抗体-药物偶联物。

[0386] 68A.如实施方式1A-66A中任一项的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中一种或多种治疗剂不是抗体-药物偶联物。

[0387] 69A.如实施方式1A-66A中任一项的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中一种或多种治疗剂不是抗体-药物偶联物。

[0388] 70A.如实施方式67A-69A中任一项的方法,其中一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。

[0389] 71A.如实施方式67A-69A中任一项的方法,其中一种或多种治疗剂选自下组:紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)和贝伐珠单抗(bevacizumab)。

[0390] 72A.如实施方式1A-71A中任一项的方法,其中对象不是治愈性疗法的候选人。

[0391] 73A.如实施方式72A的方法,其中治愈性疗法包括放疗和/或内脏切除手术。

[0392] 74A.如实施方式1A-71A中任一项的方法,其中对象已接受过在先骨盆辐照。

[0393] 75A.如实施方式1A-71A中任一项的方法,其中对象未接受过在先骨盆辐照。

[0394] 76A.如实施方式1A-75A中任一项的方法,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的一条在先全身治疗线。

[0395] 77A.如实施方式1A-75A中任一项的方法,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的两条在先全身治疗线。

[0396] 78A.如实施方式76A或77A中任一项的方法,其中对象对采用在先全身疗法的治疗没有反应。

[0397] 79A.如实施方式76A或77A中任一项的方法,其中对象在采用在先全身疗法的治疗后复发。

[0398] 80A.如实施方式1A-79A中任一项的方法,其中宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3期或4期宫颈癌,例如转移性宫颈癌。

[0399] 81A.如实施方式1A-80A中任一项的方法,其中宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0400] 82A.如实施方式1A-81A中任一项的方法,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0401] 83A.如实施方式1A-82A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0402] 84A.如实施方式1A-83A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包括:

[0403] (i)CDR-H1,包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0404] (ii)CDR-H2,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和

[0405] (iii)CDR-H3,包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;和

[0406] 其中轻链可变区包括:

[0407] (i)CDR-L1,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0408] (ii)CDR-L2,包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和

[0409] (iii)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3;其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段的CDR由IMGT编号方案定义。

[0410] 85A.如实施方式1A-84A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基

酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列,轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列。

[0411] 86A.如实施方式1A-85A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0412] 87A.如实施方式1A-86A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

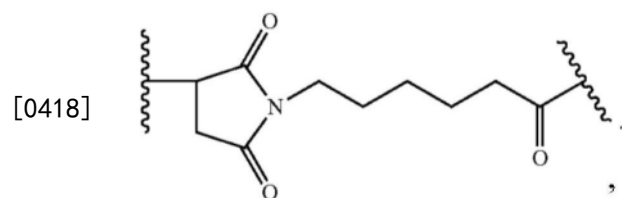
[0413] 88A.如实施方式1A-87A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0414] 89A.如实施方式88A的方法,其中接头是可裂解肽接头。

[0415] 90A.如实施方式89A的方法,其中可裂解肽接头具有式:

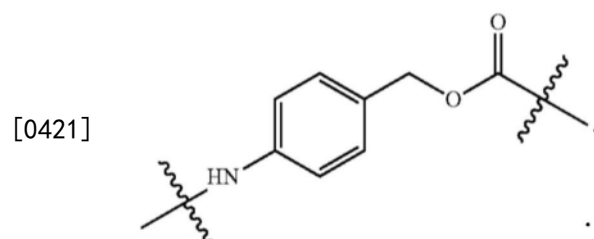
[0416] -MC-vc-PAB-,其中:

[0417] a) MC是:



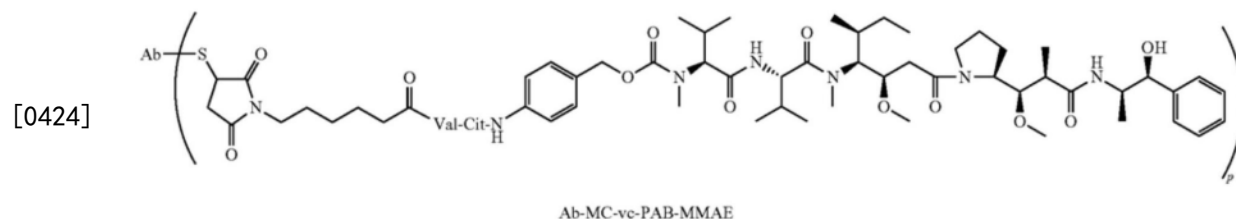
[0419] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0420] c) PAB是:



[0422] 91A.如实施方式88A-90A中任一项的方法,其中接头附接至抗TF抗体的巯基残基,其通过抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0423] 92A.如实施方式91A的方法,其中接头附接至MMAE,其中抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0425] 其中,p表示1至8的数字,S代表抗TF抗体的巯基残基,并且Ab指代抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0426] 93A.如实施方式92A的方法,其中抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。

[0427] 94A.如实施方式1A-93A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀或其生物类似物。

[0428] 95A.如实施方式1A-94A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0429] 96A.如实施方式1A-95A中任一项的方法,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。

[0430] 97A.如实施方式1A-96A中任一项的方法,其中对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1。

[0431] 98A.如实施方式1A-97A中任一项的方法,其中对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0432] 99A.如实施方式1A-97A中任一项的方法,其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0433] 100A.如实施方式1A-98A中任一项的方法,其中对象具有一个或多个不良事件,并且在在一个或多个不良事件后减少抗体药物偶联物的剂量。

[0434] 101A.如实施方式100A的方法,其中剂量从2.0mg/kg减少至1.3mg/kg。

[0435] 102A.如实施方式100A或102A的方法,其中剂量从1.3mg/kg减少至0.9mg/kg。

[0436] 103A.如实施方式98A-102A中任一项的方法,其中一个或多个不良事件是贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或总体身体健康恶化。

[0437] 104A.如实施方式98A-103A中任一项的方法,其中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0438] 105A.如实施方式98A-103A中任一项的方法,其中,一个或多个不良事件是严重不良事件。

[0439] 106A.如实施方式98A或实施方式98A的方法,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0440] 107A.如实施方式1A-106A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0441] 108A.如实施方式1A-107A中任一项的方法,其中对象是人。

[0442] 109A.如实施方式1A-108A中任一项的方法,其中抗体-药物偶联物在包含抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

[0443] 抗体-药物偶联物用途

[0444] 1B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基溴瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中所述抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中所述对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

[0445] 2B.如实施方式1B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为0。

- [0446] 3B.如实施方式1B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为1。
- [0447] 4B.如实施方式1B-3B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中所述对象小于65岁。
- [0448] 5B.如实施方式1B-4B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中所述对象先前已经用以下治疗:
- [0449] a) 紫杉醇和顺铂,
- [0450] b) 紫杉醇和卡铂,或
- [0451] c) 紫杉醇和托泊替康。
- [0452] 6B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。
- [0453] 7B.如实施方式6B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为0。
- [0454] 8B.如实施方式6B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为1。
- [0455] 9B.如实施方式6B-8B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象小于65岁。
- [0456] 10B.如实施方式6B-9B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用以下治疗:
- [0457] a) 紫杉醇和顺铂,
- [0458] b) 紫杉醇和卡铂,或
- [0459] c) 紫杉醇和托泊替康。
- [0460] 11B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。
- [0461] 12B.如实施方式11B所用的抗体-药物偶联物,其中对象小于65岁。
- [0462] 13B.如实施方式11B或12B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用以下治疗:
- [0463] a) 紫杉醇和顺铂,
- [0464] b) 紫杉醇和卡铂,或
- [0465] c) 紫杉醇和托泊替康。
- [0466] 14B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象的ECOG评分为1。
- [0467] 15B.如实施方式14B所用的抗体-药物偶联物,其中对象小于65岁。
- [0468] 16B.如实施方式14B或15B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用以下治疗:
- [0469] a) 紫杉醇和顺铂,
- [0470] b) 紫杉醇和卡铂,或
- [0471] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0472] 17B. 一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象小于65岁。

[0473] 18B. 如实施方式17B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为0。

[0474] 19B. 如实施方式17B所用的抗体-药物偶联物,其中对象的ECOG评分为1。

[0475] 20B. 如实施方式17B-19B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用以下治疗:

[0476] a) 紫杉醇和顺铂,

[0477] b) 紫杉醇和卡铂,或

[0478] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0479] 21B. 如实施方式1B-20B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0480] 22B. 如实施方式1B-21B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0481] 23B. 如实施方式1B-22B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0482] 24B. 如实施方式1B-23B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0483] 25B. 如实施方式1B-24B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0484] 26B. 一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0485] 27B. 如实施方式26B所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0486] 28B. 如实施方式26B或27B中所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0487] 29B. 如实施方式26B-28B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗

体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0488] 30B.如实施方式26B-29B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0489] 31B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0490] 32B.如实施方式31B所用的抗体-药物偶联物,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0491] 33B.如实施方式31B或32B中所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0492] 34B.如实施方式31B-33B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0493] 35B.如实施方式31B-34B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0494] 36B.一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其用于治疗对象中的宫颈癌,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0495] 37B.如实施方式36B中所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0496] 38B.如实施方式36B或37B所用的抗体-药物偶联物,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0497] 39B.如实施方式36B-38B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

月。

[0498] 40B. 如实施方式36B-39B中任一项所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间小于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0499] 41B. 一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物, 其用于治疗对象中的宫颈癌, 其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0500] 42B. 抗体-药物偶联物用于如实施方式41B的用途, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0501] 43B. 如实施方式41B或42B中所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0502] 44B. 如实施方式41B-43B中任一项所用的抗体-药物偶联物, 其中客观缓解率为约13%至约35%, 任选地, 其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0503] 45B. 如实施方式41B-44B中任一项所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间小于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间小于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0504] 46B. 一种与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物, 其用于治疗对象中的宫颈癌, 其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0505] 47B. 如实施方式46B中所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0506] 48B. 如实施方式46B或47B中所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0507] 49B. 如实施方式46B-48B中任一项所用的抗体-药物偶联物, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0508] 50B. 如实施方式46B-49B中任一项所用的抗体-药物偶联物, 其中客观缓解率为至

少约13%至约35%，任选地，其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0509] 51B.如实施方式26B-50B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

[0510] 52B.如实施方式26B-50B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。

[0511] 53B.如实施方式26B-52B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象在采用以下的治疗期间或之后经历了疾病进展：

[0512] a) 紫杉醇和顺铂，

[0513] b) 紫杉醇和卡铂，

[0514] c) 紫杉醇和托泊替康，

[0515] d) 贝伐珠单抗，紫杉醇和顺铂，

[0516] e) 贝伐珠单抗，紫杉醇和卡铂，或

[0517] f) 贝伐珠单抗，紫杉醇和托泊替康。

[0518] 54B.如实施方式26B-53B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象小于65岁。

[0519] 55B.如实施方式26B-54B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象的ECOG评分为0。

[0520] 56B.如实施方式26B-54B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象的ECOG评分为1。

[0521] 57B.如实施方式1B-56B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中宫颈癌是腺癌。

[0522] 58B.如实施方式1B-56B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中宫颈癌是腺鳞癌。

[0523] 59B.如实施方式1B-56B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中宫颈癌是鳞状细胞癌。

[0524] 60B.如实施方式1B-56B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中宫颈癌是非鳞状细胞癌。

[0525] 61B.如实施方式1B-60B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中该剂量为约2.0mg/kg。

[0526] 62B.如实施方式1B-60B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中该剂量为2.0mg/kg。

[0527] 63B.如实施方式1B-62B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中所述抗体-药物偶联物约每1周、2周、3周或4周给予一次。

[0528] 64B.如实施方式1B-62B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

[0529] 65B.如实施方式1B-64B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。

[0530] 66B.如实施方式1B-65B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌。

[0531] 67B.如实施方式1B-66B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应，其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗

体-药物偶联物。

[0532] 68B.如实施方式1B-66B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0533] 69B.如实施方式1B-66B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0534] 70B.如实施方式67B-69B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。

[0535] 71B.如实施方式67B-69B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中一种或多种治疗剂选自下组:紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体(doxil)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)和贝伐珠单抗(bevacizumab)。

[0536] 72B.如实施方式1B-71B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物,其中对象不是治愈性疗法的候选人。

[0537] 73B.如实施方式72B所述所用的抗体-药物偶联物,其中治愈性疗法包括放射治疗和/或内脏切除手术。

[0538] 74B.如实施方式1B-71B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物,其中对象已接受过在先骨盆辐照。

[0539] 75B.如实施方式1B-71B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物,其中对象未接受过在先骨盆辐照。

[0540] 76B.如实施方式1B-75B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的一条在先全身治疗线。

[0541] 77B.如实施方式1B-75B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的两条在先全身治疗线。

[0542] 78B.如实施方式76B或77B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象对采用在先全身疗法的治疗没有反应。

[0543] 79B.如实施方式76B或77B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中对象在采用在先全身疗法的治疗后复发。

[0544] 80B.如实施方式1B-79B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物,其中宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3期或4期宫颈癌,例如转移性宫颈癌。

[0545] 81B.如实施方式1B-80B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0546] 82B.如实施方式1B-81B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0547] 83B.如实施方式1B-82B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0548] 84B.如实施方1B-83B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的

抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

[0549] (i)CDR-H1,包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0550] (ii)CDR-H2,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和

[0551] (iii)CDR-H3,包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;和

[0552] 其中轻链可变区包括:

[0553] (i)CDR-L1,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0554] (ii)CDR-L2,包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和

[0555] (iii)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3;其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段的CDR由IMGT编号方案定义。

[0556] 85B.如实施方式1B-84B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列。

[0557] 86B.如实施方式1B-85B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

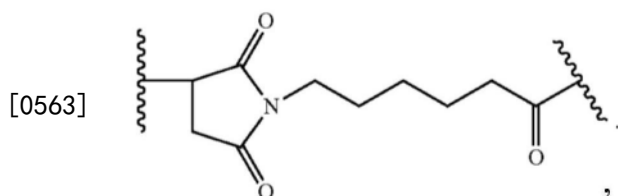
[0558] 87B.抗体-药物偶联物如实施方式1B-86B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

[0559] 88B.如实施方式1B-87B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0560] 89B.如实施方式88B所用的抗体-药物偶联物,其中接头是可裂解肽接头。

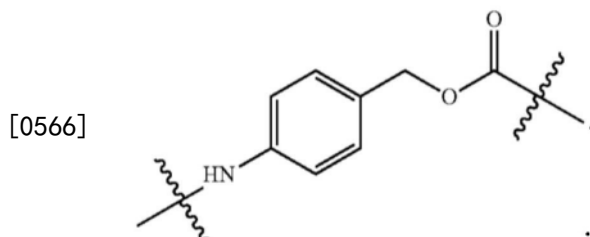
[0561] 90B.如实施方式89B所用的抗体-药物偶联物,其中可裂解肽接头具有式:-MC-vc-PAB-,其中:

[0562] a)MC是:



[0564] b)vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

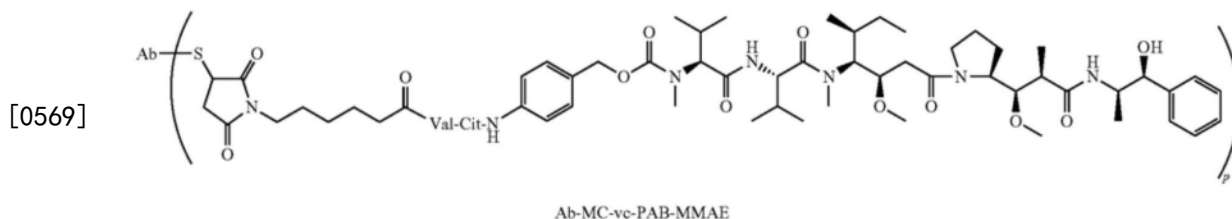
[0565] c)PAB是:



[0567] 91B.如实施方式88B-90B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中接头附接至抗TF抗体的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0568] 92B.如实施方式91B所用的抗体-药物偶联物,其中接头附接至MMAE,其中抗体-药

物偶联物具有如下结构：



[0570] 其中，p表示1至8的数字，S代表抗TF抗体的巯基残基，并且Ab指代抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0571] 93B.如实施方式92B所用的抗体-药物偶联物，其中抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。

[0572] 94B.如实施方式1B-93B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中所述抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀或其生物类似物。

[0573] 95B.如实施方式1B-94B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0574] 96B.如实施方式1B-95B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。

[0575] 97B.如实施方式1B-96B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1。

[0576] 98B.如实施方式1B-97B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象具有一个或多个不良事件，并且进一步接受其他治疗剂以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0577] 99B.如实施方式1B-97B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险，并且进一步接受其他治疗剂以预防一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0578] 100B.如实施方式1B-98B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中对象具有一个或多个不良事件，并且在一个或多个不良事件后减少抗体药物偶联物的剂量。

[0579] 101B.如实施方式100B所用的抗体-药物偶联物，其中其中剂量从2.0mg/kg减少至1.3mg/kg。

[0580] 102B.如实施方式100B或101B所用的抗体-药物偶联物，其中其中剂量从1.3mg/kg减少至0.9mg/kg。

[0581] 103B.如实施方式98B-102B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中一个或多个不良事件是贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或总体身体健康恶化。

[0582] 104B.如实施方式98B-103B中任一项所用的抗体-药物偶联物，其中所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0583] 105B.如实施方式98B-103B中任一项所述所用的抗体-药物偶联物，其中所述一个

或多个不良事件是严重不良事件。

[0584] 106B.如实施方式98B或实施方式99B所用的抗体-药物偶联物,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0585] 107B.如实施方式1B-106B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0586] 108B.如实施方式1B-107B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中所述对象是人。

[0587] 109B.如实施方式1B-108B中任一项所用的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物在包含所述抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

[0588] 制备药物的用途

[0589] 1C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

[0590] 2C.如实施方式1C的用途,其中对象的ECOG评分为0。

[0591] 3C.如实施方式1C的用途,其中对象的ECOG评分为1。

[0592] 4C.如实施方式1C-3C中任一项的用途,其中对象小于65岁。

[0593] 5C.如实施方式1C-4C中任一项的用途,其中对象先前已经用以下治疗:

[0594] a)紫杉醇和顺铂,

[0595] b)紫杉醇和卡铂,或

[0596] c)紫杉醇和托泊替康。

[0597] 6C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。

[0598] 7C.如实施方式6C的用途,其中对象的ECOG评分为0。

[0599] 8C.如实施方式6C的用途,其中对象的ECOG评分为1。

[0600] 9C.如实施方式6C-8C中任一项的用途,其中对象小于65岁。

[0601] 10C.如实施方式6C-9C中任一项的用途,其中对象先前已经用以下治疗:

[0602] a)紫杉醇和顺铂,

[0603] b)紫杉醇和卡铂,或

[0604] c)紫杉醇和托泊替康。

[0605] 11C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中对象的东部合作肿瘤小组(ECOG)评分为0。

[0606] 12C.如实施方式11C的用途,其中对象小于65岁。

[0607] 13C.如实施方式11C或12C中任一项的用途,其中对象先前已经用以下治疗:

[0608] a)紫杉醇和顺铂,

[0609] b) 紫杉醇和卡铂, 或

[0610] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0611] 14C. 与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途, 其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予, 其中对象的ECOG评分为1。

[0612] 15C. 如实施方式14C的用途, 其中对象小于65岁。

[0613] 16C. 如实施方式14C或15C中任一项的用途, 其中对象先前已经用以下治疗:

[0614] a) 紫杉醇和顺铂,

[0615] b) 紫杉醇和卡铂, 或

[0616] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0617] 17C. 与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途, 其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予, 其中对象小于65岁。

[0618] 18C. 如实施方式17C的用途, 其中对象的ECOG评分为0。

[0619] 19C. 如实施方式17C的用途, 其中对象的ECOG评分为1。

[0620] 20C. 如实施方式17C-19C中任一项的用途, 其中对象先前已经用以下治疗:

[0621] a) 紫杉醇和顺铂,

[0622] b) 紫杉醇和卡铂, 或

[0623] c) 紫杉醇和托泊替康。

[0624] 21C. 如实施方式1C-20C中任一项的用途, 其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地, 其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0625] 22C. 如实施方式1C-21C中任一项的用途, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约3个月的无进展生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0626] 23C. 如实施方式1C-22C中任一项的用途, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约10个月的总生存期, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0627] 24C. 如实施方式1C-23C中任一项的用途, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0628] 25C. 如实施方式1C-24C中任一项的用途, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约6个月, 任选地, 其中在给予抗体-药物偶联物后, 达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0629] 26C. 与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途, 其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至

约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中客观缓解率为约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0630] 27C.如实施方式26C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0631] 28C.如实施方式26C或27C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0632] 29C.如实施方式26C-28C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0633] 30C.如实施方式26C-29C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0634] 31C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0635] 32C.如实施方式31C的用途,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0636] 33C.如实施方式31C或32C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0637] 34C.如实施方式31C-33C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0638] 35C.如实施方式31C-34C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0639] 36C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0640] 37C.如实施方式36C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0641] 38C.如实施方式36C或37C的用途,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0642] 39C.如实施方式36C-38C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0643] 40C.如实施方式36C-39C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0644] 41C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0645] 42C.如实施方式41C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0646] 43C.如实施方式41C或42C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0647] 44C.如实施方式41C-43C中任一项的用途,其中客观缓解率为约13%至约35%、任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0648] 45C.如实施方式41C-44C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0649] 46C.与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的宫颈癌的药物中的用途,其中抗体-药物偶联物包括与单甲基澳瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,达到缓解时间为少于约4个月、约2个月、1.4个月或约1.2个月。

[0650] 47C.如实施方式46C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3个月的无进展生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4个月、约5个月或约6个月的无进展生存期。

[0651] 48C.如实施方式46C或47C的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约10个月的总生存期,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约11个月、约12个月、约13个月或14个月的总生存期。

[0652] 49C.如实施方式46C-48C中任一项的用途,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月,任选地,其中在给予抗体-药物偶联物后,对抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约7个月、约8个月或约10个月。

[0653] 50C.如实施方式46C-49C中任一项的用途,其中客观缓解率为至少约13%至约35%,任选地,其中客观缓解率为至少约14%、约19%、约21%、23.8%、约24%、约25%、约26%、约28%、约30%或约33%。

[0654] 51C.如实施方式26C-50C中任一项的用途,其中对象先前已经用贝伐珠单抗治疗。

[0655] 52C.如实施方式26C-50C中任一项的用途,其中对象先前未经贝伐珠单抗治疗。

[0656] 53C.如实施方式26C-52C中任一项所述的用途,其中对象在采用以下的治疗期间或之后经历了疾病进展:

[0657] a) 紫杉醇和顺铂,

[0658] b) 紫杉醇和卡铂,

[0659] c) 紫杉醇和托泊替康,

[0660] d) 贝伐珠单抗,紫杉醇和顺铂,

[0661] e) 贝伐珠单抗,紫杉醇和卡铂,或

[0662] f) 贝伐珠单抗,紫杉醇和托泊替康。

[0663] 54C.如实施方式26C-53C中任一项的用途,其中对象小于65岁。

[0664] 55C.如实施方式26C-54C中任一项的用途,其中对象的ECOG评分为0。

[0665] 56C.如实施方式26C-54C中任一项的用途,其中对象的ECOG评分为1。

[0666] 57C.如实施方式1C-56C中任一项的用途,其中宫颈癌是腺癌。

[0667] 58C.如实施方式1C-56C中任一项的用途,其中宫颈癌是腺鳞癌。

[0668] 59C.如实施方式1C-56C中任一项的用途,其中宫颈癌是鳞状细胞癌。

[0669] 60C.如实施方式1C-56C中任一项的用途,其中宫颈癌是非鳞状细胞癌。

[0670] 61C.如实施方式1C-60C中任一项的用途,其中该剂量为约2.0mg/kg。

[0671] 62C.如实施方式1C-60C中任一项的用途,其中该剂量为2.0mg/kg。

[0672] 63C.如实施方式1C-62C中任一项的用途,其中所述抗体-药物偶联物约每1周、2周、3周或4周给予一次。

[0673] 64C.如实施方式1C-62C中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

[0674] 65C.如实施方式1C-64C中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。

[0675] 66C.如实施方式1C-65C中任一项的用途,其中宫颈癌是复发性或转移性宫颈癌。

[0676] 67C.如实施方式1C-66C中任一项所述的用途,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0677] 68C.如实施方式1C-67C中任一项所述的用途,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0678] 69C.如实施方式1C-68C中任一项所述的用途,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0679] 70C.如实施方式67C-69C中任一项的用途,其中一种或多种治疗剂是铂基治疗剂。

[0680] 71C.如实施方式67C-69C中任一项的用途,其中一种或多种治疗剂选自下组:紫杉醇、顺铂、卡铂、托泊替康、吉西他滨、氟尿嘧啶、伊沙匹隆,甲磺酸伊马替尼、多西他赛、吉非替尼、白蛋白结合-紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨、阿霉素脂质体、西妥昔单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗和贝伐珠单抗。

[0681] 72C.如实施方式1C-71C中任一项所述的用途,其中对象不是治愈性疗法的候选人。

[0682] 73C.如实施方式72C所述的用途,其中治愈性疗法包括放射治疗和/或内脏切除手术。

[0683] 74C.如实施方式1C-71C中任一项的用途,其中对象已接受过在先骨盆辐照。

[0684] 75C.如实施方式1C-71C中任一项的用途,其中对象未接受过在先骨盆辐照。

[0685] 76C.如实施方式1C-75C中任一项的用途,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的一条在先全身治疗线。

[0686] 77C.如实施方式1C-75C中任一项的用途,其中对象接受过针对复发的、复发性的或转移性癌症的两条在先全身治疗线。

[0687] 78C.如实施方式76C或77C中任一项的用途,其中对象对采用在先全身疗法的治疗没有反应。

[0688] 79C.如实施方式76C或77C中任一项的用途,其中对象在采用在先全身疗法的治疗后复发。

[0689] 80C.如实施方式1C-79C中任一项的用途,其中宫颈癌是晚期宫颈癌,例如3期或4期宫颈癌,例如转移性宫颈癌。

[0690] 81C.如实施方式1C-80C中任一项所述的用途,其中宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0691] 82C.如实施方式1C-81C中任一项所述的用途,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0692] 83C.如实施方式1C-82C中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0693] 84C.如实施方式1C-83C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包括:

[0694] (i)CDR-H1,包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0695] (ii)CDR-H2,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;和

[0696] (iii)CDR-H3,包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;和

[0697] 其中轻链可变区包括:

[0698] (i)CDR-L1,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0699] (ii)CDR-L2,包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;和

[0700] (iii)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3;其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段的CDR由IMGT编号方案定义。

[0701] 85C.如实施方式1C-84C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列,轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%同一性的氨基酸序列。

[0702] 86C.如实施方式1C-85C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0703] 87C.如实施方式1C-86C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

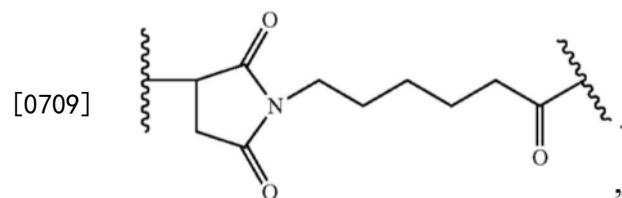
[0704] 88C.如实施方式1C-87C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0705] 89C.如实施方式88C的用途,其中接头是可裂解肽接头。

[0706] 90C.如实施方式89C的用途,其中可裂解肽接头具有式:

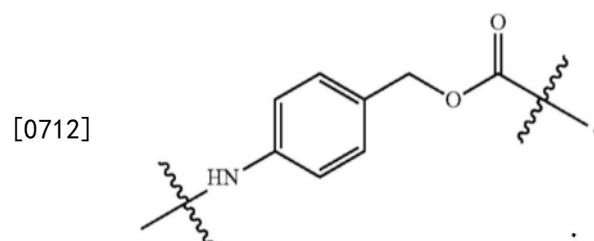
[0707] -MC-vc-PAB-,其中:

[0708] a) MC是:



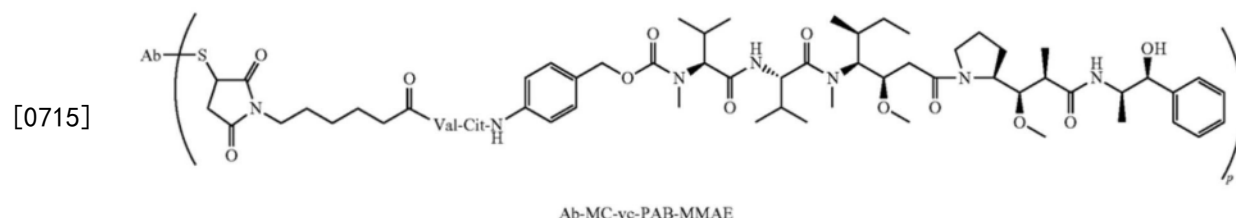
[0710] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0711] c) PAB是:



[0713] 91C.如实施方式88C-90C中任一项的用途,其中接头附接至抗TF抗体的巯基残基,其通过抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0714] 92C.如实施方式91C的应用,其中接头连接于MMAE,其中抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0716] 其中,p表示1至8的数字,S代表抗TF抗体的巯基残基,并且Ab指代抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0717] 93C.如实施方式92C的用途,其中抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。

[0718] 94C.如实施方式1C-93C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀或其生物类似物。

[0719] 95C.如实施方式1C-94C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0720] 96C.如实施方式1C-95C中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的宫颈癌细胞表达TF。

[0721] 97C.如实施方式1C-96C中任一项的用途,其中对象的TF组织学评分(H-评分)为至少1。

[0722] 98C.如实施方式1C-97C中任一项的用途,其中对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0723] 99C.如实施方式1C-97C中任一项的用途,其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防一个或多个不良事件或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0724] 100C.如实施方式1C-98C中任一项的用途,其中对象具有一个或多个不良事件,并且在在一个或多个不良事件后减少抗体药物偶联物的剂量。

[0725] 101C.如实施方式100C的用途,其中剂量从2.0mg/kg减少至1.3mg/kg。

[0726] 102C.如实施方式100C或101C的用途,其中剂量从1.3mg/kg减少至0.9mg/kg。

[0727] 103C.如实施方式98C-102C中任一项的用途,其中一个或多个不良事件是贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或总体身体健康恶化。

[0728] 104C.如实施方式98C-103C中任一项的用途,其中,所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0729] 105C.如实施方式98C-103C中任一项的用途,其中,所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

[0730] 106C.如实施方式98C或实施方式99C的用途,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0731] 107C.如实施方式1C-106C中任一项的用途,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0732] 108C.如实施方式1C-107C中任一项所述的用途,其中对象是人。

[0733] 109C.如实施方式1C-108C中任一项的用途,其中所述抗体-药物偶联物在包含所述抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

[0734] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,它们不应解释为对本发明范围的限制。应理解,本文所述的实施例和实施方式仅用于说明目的,本领域技术人员应了解据此作出的各种修饰或改变,且它们包括在本申请的主旨和权益以及所附权利要求书的范围内。

[0735] 实施例

[0736] 实施例1:替索土单抗维多汀在患有先前经过治疗的复发性或转移性宫颈癌的患者中的II期试验。

[0737] 替索土单抗维多汀是包括与组织因子(TF)结合的抗体、蛋白酶可裂解接头、微管破坏剂MMAE的抗体-药物偶联物。TF是在包括宫颈癌在内的多种肿瘤中异常表达的蛋白质,并且与不良预后相关。参见Förster Y等Clin Chim Acta.2006;364(1-2):12-21和Cocco E等BMC Cancer.2011;11:263。替索土单抗维多汀选择性地靶向TF,以将经临床验证的毒性净负荷递送至肿瘤细胞(图1)。参见Breij EC等Cancer Res.2014;74(4):1214-1226和Chu AJ.Int J Inflam.2011;2011.doi:10.4061/2011/367284。

[0738] 评估了2.0mg/kg替索土单抗维多汀在患有先前经过治疗的复发性或转移性宫颈癌(如复发性和/或转移性宫颈癌)的患者中的功效、安全性和耐受性。在先前治疗过的宫颈癌患者队列中观察到的初步数据显示出针对存在高度未满足需要的群体的积极益处风险概况。患者

[0739] 适格患者患有复发性或骨盆外转移性宫颈癌,具有鳞状细胞、腺癌或腺鳞状组织学;双重化疗(紫杉醇-铂或紫杉醇-托泊替康)联合贝伐珠单抗(如果适格)期间或之后具有进展性疾病(PD);根据实体瘤缓解评估标准(RECIST) v1.1具有可测量的疾病;东部合作肿瘤小组(ECOG)表现状态为0或1。接受过针对r/mCC的>2次在先全身治疗方案,或接受过使用MMAE衍生药物的在先治疗的患者被排除。如果抗凝治疗患者的活化部分凝血酶原激酶时间试验 ≤ 1.25 正常上限,且未同时给予预防性乙酰水杨酸,那么在研究中允许接受此类抗凝治疗患者,且如果服用需要实验室评估剂量滴定的抗凝剂,在首次TV给药(国际标准化比率 ≤ 2.5)前,持续稳定剂量 ≥ 4 周,那么在研究中允许接受此类抗凝治疗患者。具有神经内分泌或肉瘤样肿瘤组织学的患者,具有下述情况的被排除:导致出血风险增加的已知凝血缺陷,血管炎引起的弥漫性肺泡出血,已知的出血素质,持续的大出血,危及生命的出血风险增加的创伤,进入试验后的8周内严重的头部外伤、颅内手术史,活动性眼表疾病,瘢痕性结膜炎或史蒂文约翰逊综合征(Steven Johnson syndrome)的在先发作,以及不良事件通用毒性标准(Common Toxicity Criteria for Adverse Events) (CTCAE)等级 ≥ 2 级的神经病。

[0740] 方法

[0741] 本II期单臂多中心国际试验评估了2.0mg/kg替索土单抗维多汀在患有复发性或转移性宫颈癌的患者中的功效、安全性和耐受性。适格患者在双重化疗联合贝伐珠单抗(如果适格接受贝伐珠单抗)治疗期间或之后经历疾病进展。患者接受过不超过2种针对其转移性或复发性疾病的在先全身治疗。用每3周(1Q3W)静脉内(IV)给予替索土单抗维多汀2.0mg/kg治疗适格患者,直到他们满足预定的中止标准(图2)。前30周中每6周获得一次图像,此后每12周获得一次图像。在第一次缓解评估后不早于4周(28天)确认缓解。试验入组了102名患者,年龄 ≥ 18 岁,后续治疗了101名患者(图3)。

[0742] 纳入试验的患者的纳入标准和排除标准示于表1。

[0743] 表1. 纳入和排除标准的列表

[0744]	纳入标准	患有骨盆外转移性或复发性宫颈癌(包括鳞状细
---------------	-------------	-----------------------

[0745]

胞、腺癌或腺鳞状组织学)的患者:

o 在采用以下的治疗期间或之后经历了疾病进展:

- 包括紫杉醇和顺铂或卡铂的双药化疗

或者

- 紫杉醇和托泊替康,

和已经接受或根据当地标准不适格用贝伐珠单抗治疗的患者。

o 接受过不超过 2 种针对复发性或转移性宫颈癌的在先全身治疗方案。

o 不是治愈性疗法(包括但不限于放射治疗或内脏切除手术)的候选人。

可根据 RECIST 1.1 版进行测评的疾病,通过独立的集中影像学检查来评估。

年龄 ≥ 18 岁。

可接受的肾功能: 计算的(Cockcroft-Gault)肾小球滤过率(GFR) > 45 mL/min。

可接受的肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq$ 正常上限(ULN)的 3 倍(如果存在肝肿瘤/转移,则允许 $\leq 5 \times$ ULN);胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN,诊断为吉尔伯特综合征的患者除外,直接胆红素 $\leq 2 \times$ ULN。

可接受的血液学状态: 血红蛋白 ≥ 5.6 mmol/L(9.0 g/dL),绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$);用血液制品和/或生长因子支持物输血后至少 2 周评估的血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

可接受的凝血状态: 国际标准化比值(INR) ≤ 1.2 (未接受抗凝治疗的患者),活化部分促凝血

[0746]

	酶原激酶时间(aPTT)≤1.25 ULN；接受抗凝治疗(如华法林)的患者必须在筛查前至少4周服用稳定的剂量(无主动滴定)，且必须 INR≤2.5 才算适格。 在 7 天的第 1 周期的第 1 天内评估的东部合作肿瘤小组(ECOG)体能状态为 0 或 1。 预期寿命为至少 3 个月。 血清妊娠试验阴性(在 18-55 岁的患者中；>55 岁的患者必须在 eCRF 中确认绝经后)。怀孕或母乳喂养的女性不适格。 有生殖潜力的患者必须同意在替索土单抗维他汀的最后一次给药期间和之后 6 个月内采取适当的避孕措施。 女性充分避孕被定义为高效避孕方法。 在需要两种高效避孕方法的国家，这将是一项纳入标准。 在筛选期间所有患者必须提供活检标本。 需要档案或新鲜的核心活检(不接受抽吸)。 FFPE 块或至少 10 个具有 5 微米厚度切片的载玻片是合格可接受的。 收到有关试验的口头和书面信息后，患者在进行任何与试验相关的活动之前必须提供签署的知情同意书。
排除标准	血液学： 会导致出血风险增加的已知的过去或当前的凝血缺陷；血管炎引起的弥漫性肺泡出血；已知的出血素质；持续性大出血；具有威胁生命的出血风险的外伤或严重的头部外伤史或进入试验后的两个月内的颅内手术史。 心血管： 临床上重大的心脏病，包括不稳定型

[0747]

心绞痛，筛查前 6 个月的急性心肌梗塞；已知的充血性心力衰竭(由纽约心脏协会分类为 III 级或 IV 级)，和/或已知的心脏射血分数降低<45%；QT/QTc 间隔的明显基线延长(例如反复证明 QTc 间隔>450 msec)，完全的左束支传导阻滞(定义为 QRS 间隔≥120 msec，以左束支传导阻滞形式)或不完全的左束支传导阻滞。

中枢神经系统： 有脑动静脉畸形、脑动脉瘤或中风的任何病史(允许>筛查前 1 个月的短暂性脑缺血发作)。

眼科： 基线处的活动性眼表疾病(研究人员怀疑活动性眼表疾病的情况下由眼科医生评价)。 先前发生过任何瘢痕性结膜炎或史蒂文约翰逊综合征(由研究人员评价)的患者不合格。

其他癌症/转移： 除从纳入诊断外，已知的过去或当前恶性肿瘤，但以下除外： 非侵袭性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌；浅表性膀胱癌；完全缓解(CR)持续时间>5 年的任何可治愈的癌症。

o 如果符合以下标准，则允许脑转移： 在第一剂的替索土单抗维他汀给药前>28 天，已经完成了确定性治疗(例如：手术或立体定向脑放射治疗)；患者没有临床或放射学肿瘤进展的证据；患者已完成围手术期糖皮质激素治疗或类固醇锥度治疗。 慢性类固醇治疗是可接受的，条件是筛选前剂量稳定 1 个月。

排除的药物或治疗方案： 治疗性抗凝治疗或抗血小板治疗，除非患者不再因抗凝(如华法林)而积极滴定，并且在筛查前至少 4 周处于稳定剂量；首次给予替索土单抗维多汀的 2 周内的皮质类固醇累积剂量

[0748]

≥150 mg(泼尼松或等效剂量的皮质类固醇)。

手术/操作：首次给予替索土单抗维多汀前的 4 周内进行大手术或 7 天内进行开放活检。在治疗期间计划进行大手术的患者必须从试验中排除。

外周神经病等级≥2

在先治疗：

o 使用 MMAE 衍生药物的任何在先治疗。

o 首次给予替索土单抗维多汀前的 28 天内的任何抗癌疗法，包括小分子、免疫疗法、化学疗法、单克隆抗体或任何其他实验药物。在开始筛查程序时，尚未从与先前的免疫治疗相关的自身免疫毒性的症状或放疗的全身副作用恢复的患者是不适格的。

其他：持续的重大、不受控制的医学病症；临床上重大的活动性病毒、细菌或真菌感染，需要进行 IV 或口服(PO)治疗，并在首次给予替索土单抗维多汀前不到 7 天结束抗微生物治疗；已知的人类免疫缺陷病毒血清阳性；已知的乙型或丙型肝炎感染史。

研究人员认为患者有任何参与不符合患者最大利益的情况(例如有损生活质量)或可能阻止、限制或混淆方案规定的评估。

患者已知对替索土单抗维多汀或其赋形剂过敏、超敏或不耐受。

[0749] 将含有40mg替索土单抗维多汀的冻干小瓶保存在2℃至8℃的冰箱中。将替索土单抗维多汀在4ml水中重建，得到包含10mg/mL的替索土单抗维多汀、30mM的组氨酸、88mM的蔗糖和165mM的D-甘露醇的重建溶液。重建抗体-药物偶联物溶液的pH为6.0。根据为患者接受2.0mg/kg替索土单抗维多汀而计算的剂量，将重建的替索土单抗维多汀稀释至0.9% NaCl 100mL输注袋中。替索土单抗维多汀小瓶重建完毕后，24小时内完成静脉内输注。使用0.2μm在线过滤器进行静脉内输注。从准备好的输注袋给予全部100mL的体积。未提供死体积。对于不耐受方案规定的给药方案的患者，允许降低剂量以使患者能够继续用替索土单抗维多汀治疗(表2)。

[0750] 表2. 剂量调整方案

[0751]	原先的替索土单抗维多汀剂量	降低的替索土单抗维多汀剂量
	2.0mg/kg	1.3mg/kg
	1.3mg/kg	0.9mg/kg
	0.9mg/kg	0.9mg/kg*

[0752] *如果患者已经接受0.9mg/kg替索土单抗维多汀1Q3W的治疗,则不进一步减少替索土单抗维多汀的剂量。

[0753] 目标和终点描述于表3。在最后一位患者接受了第一剂的替索土单抗维多汀后27周,计算确认的客观缓解率(ORR)和双侧95%确切置信区间。假设替索土单抗维多汀的真实确认ORR为25%,100名患者提供96%的功效以排除11%或更低的ORR(单侧P值为2.5%)。

[0754] 表3. 目标和终点

	目标	终点
	主要	
[0755]	确认宫颈癌患者中抗肿瘤效力。	确认的客观缓解率(ORR), 由独立审查委员会基于 RECIST 1.1 版评估。
	次要	
	评估持久性和达到缓解时间	缓解持续时间(DOR) 达到缓解时间(TTR)

[0756]	评估其他临床结果。 评估安全性和耐受性。	确认 ORR，由研究人员基于 RECIST 1.1 版评估。 无进展生存期(PFS)，由 IRC 基于 RECIST 1.1 版评估。 总生存期(OS) 不良事件和安全性实验室参数。 药代动力学(PK)。 替索土单抗维多汀的免疫原性(抗药抗体[ADA])。
	探索性	
	评估与临床缓解相关的生物标志物。 评估替索土单抗维多汀的潜在的药效动力学生物标志物。 评估用替索土单抗维多汀治疗的宫颈癌患者的健康相关生活质量(HRQL)。	治疗前和进展后肿瘤活检中的 TF 表达，循环 TF，蛋白质组学分析和遗传变异。 循环 TF 和蛋白质组学分析。 HRQL 相关问卷。

[0757] 如果患者的试验治疗在治疗方案结束前中止，则不会导致患者自动退出试验。患者的试验治疗在以下情况下中止：经独立审查委员会证实的放射学疾病进展；满足安全性停止规则；需要中止治疗的不可接受的毒性；研究者认为出于安全性原因（例如，不良事件），停止治疗符合患者的最大利益；怀孕；患者选择；和/或启动了新的抗癌治疗。中止治疗时，研究者进行安全性随访。最后一剂替索土单抗维多汀后15天±5天和开始新的抗癌治疗前进行安全性随访，包括在筛查和缓解评估时进行的大多数评估。一旦治疗中止，继续随访患者治疗后评估，直到死亡或退出试验。中止治疗的安全性停止规则包括以下眼毒性情形：CTCAE级别≥3级的结膜首次复发（尽管减量）；CTCAE级别≤2级的角膜炎（尽管减量）第三次复发（尽管减量）；

[0758] CTCAE级别≥3级的角膜炎首次复发；眼科评估发现结膜/角膜瘢痕；任何级别的睑球粘连；任何级别的荧光斑点或芥末溃疡，在减量后没有稳定或改善；或任何与眼部毒性相关的剂量延迟超过12周。中止治疗的安全性停止规则包括以下的除眼毒性外的其他不良事件的情形：第二次发生3级的输注相关反应（尽管是在用药前）；首次发生≥4级的输注相关

反应;首次出现 ≥ 4 级的粘膜炎;首次出现 ≥ 4 级的周围神经病; ≥ 2 级的任何肺或CNS出血事件;接受抗凝治疗的患者的或 ≥ 3 级的任何出血事件。

[0759] 特别值得关注的三个不良事件是眼部不良事件、周围神经病变的不良事件和出血的不良事件。就眼部AE而言:与替索土单抗维多汀治疗相关的1-2级结膜炎的AE常有报告。观察到结膜炎和角膜炎的严重病例(CTCAE ≥ 3 级),然而实施全面的缓解计划和预防措施大大降低了眼部不良反应的频率和严重程度。预防眼部AE的缓解策略包括:从第一剂TV直到最后一剂后30天内使用不含防腐剂的润滑滴眼剂,在TV输注开始前应用类固醇滴眼剂并在此后持续72小时,在TV输注前给予局部眼部血管收缩药滴眼剂,输注期间使用眼部冷却垫,以及在治疗期间避免使用隐形眼镜。为了预防眼部AE,所有患者必须遵守以下眼部预处理和预防性眼部治疗指南:

[0760] • 输液前给予局部眼部血管收缩剂(酒石酸溴莫尼定0.2%滴眼剂或类似物,即将开始输注前向各眼滴3滴;否则根据产品处方信息使用)。如果患者因为不良反应而不能耐受眼部血管收缩剂,可以在研究人员的判定以及与资助者的医学监察员的讨论后停止使用这些药物的继续治疗。

[0761] • 输注期间使用眼部冷却垫,例如Cardinal Health冷敷包,基于冰箱的THERA PEARL®眼罩或类似物。根据眼部冷却垫随附的说明书在输注起始前5分钟使用。在整个30-60分钟的输注过程中以及之后长达30分钟内,冷却垫必须保持在患者的眼睛上。

[0762] • 每次输注前后应用类固醇滴眼剂(地塞米松0.1%滴眼剂或等效物),共4天。在输注开始前24小时给予第一滴。此后继续治疗72小时。应当以每只眼睛1滴给予类固醇滴眼剂,一日三次,或根据产品处方信息使用。

[0763] • 在试验的整个治疗期间(即,从第一剂TV直到最后一剂TV后30天),使用润滑滴眼剂。根据接受化疗的患者的护理标准,建议经常使用润滑滴眼剂。润滑滴眼剂应根据包装说明书或眼科医生的处方指导,每天或根据需要自行使用。

[0764] • 建议患者在从第一剂直到最后一剂研究药物后30天用替索土单抗维多汀治疗时不要佩戴隐形眼镜。

[0765] 眼部治疗指南示于表4。

[0766] 表4.眼部治疗指南

	眼部症状(CTCAE 评级)	治疗指南 (由当地眼科医生决定治疗长度)
	1 级结膜炎	当地眼科医生的处方是经常给予无防腐剂的局部类固醇滴剂。
	2 级结膜炎	当地眼科医生的处方是经常(每 2 小时)给予无防腐剂的局部类固醇滴剂, 与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用。
[0767]	3 级结膜炎	当地眼科医生的处方是经常(每 2 小时)给予无防腐剂的局部类固醇滴剂, 与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用。
	1 级角膜炎	当地眼科医生的处方是经常给予无防腐剂的局部类固醇滴剂。
	2 级角膜炎	当地眼科医生的处方是经常(每 2 小时)给予无防腐剂的局部类固醇滴剂, 与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用。
	眼部症状(CTCAE 评级)	治疗指南 (由当地眼科医生决定治疗长度)
[0768]	结膜溃疡: 任何级别	当地眼科医生的处方是经常(每 2 小时)给予无防腐剂的局部类固醇滴剂, 与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用。

[0769] 就周围神经病(包括周围神经病;周围感觉神经病;周围运动神经病;多发性神经病)的AE而言:周围神经病是众所周知的化疗药物(包括顺铂和紫杉烷类)以及基于MMAE的ADC的治疗的不良反应,并且经常被报道与替索土单抗维多汀治疗有关。报道的病例大多为1-2级;然而,周围神经病是永久中止替索土单抗维多汀治疗的首要原因。适当的缓解计划,包括减少剂量(见表2)和延迟给药(即暂停给药,直到事件改善到≤1级),以防止周围神经病变发作以及已有病症的恶化。就出血的AE而言:由于替索土单抗维多汀的作用方式,出血事件被认为特别令人关注。与临床前研究发现相一致,迄今为止,用替索土单抗维多汀治疗的患者在活化部分凝血酶原激酶时间(aPTT)或凝血酶原时间(PT)方面都未发现重大影响。鼻出血是最常报道的AE,但是几乎所有病例均为1级。除鼻出血外,大多数报告的出血事件与用替索土单抗维多汀治疗没有因果关系。

[0770] 在第一次给予TV前需要进行肿瘤活检,在IRC评估PD后要求进行任选的肿瘤活检。优选新鲜的治疗前活检,但也可以使用近期的存档的样品。如果没有存档的活检样品,则在

给药前进行新鲜活检。在中心实验室使用分析验证的免疫组化试验对活检样品的膜和胞质TF表达进行了回顾性分析。TF组织学评分(H-评分)是根据可评估样品中具有低等(1+)、中等(2+)和高等(3+)的膜或胞质TF表达强度的肿瘤组织的百分比,使用以下公式计算得出的:H-评分 $= (1 \times [\% \text{细胞}1+]) + (2 \times [\% \text{细胞}2+]) + (3 \times [\% \text{细胞}3+])$ 。

[0771] 患者的人口统计学和基线特征示于表5。共有101名患者继续接受治疗(99%),有1名患者由于AE而退出治疗。

[0772] 表5. 患者的人口统计学和基线特征

[0773]

基线人口统计学和疾病特征	N=101
年龄(岁)	
平均值(SD)	50.7 (10.7)
中值(范围)	50.0 (31–78)
种族, n (%)	
白人	96 (95.0%)
亚洲人	2 (2.0%)
黑人或非裔美国人	1 (1.0%)
其他	2 (2.0%)
ECOG 表现状态, n (%)	
0	59 (58.4%)
1	42 (41.6%)
组织学, n (%)	
鳞状细胞癌	69 (68.3%)
腺癌	27 (26.7%)
腺鳞癌	5 (5.0)
复发性疾病, n (%)	
有	61 (60.4%)
无	40 (39.6%)
在先骨盆辐照, n (%)	
有	82 (81.2%)
无	19 (18.8%)

[0774]

在先顺铂+辐照	
有	55 (54.5%)
无	46 (45.5%)
针对复发性/转移性疾病的在先全身治疗线, n (%)	
1	71 (70.3%)
2	30 (29.7%)
在先贝伐珠单抗加双重化疗*作为一线治疗, n (%)	
有	64 (63.4%)
无	37 (36.6%)
对上一次全身方案的反应, n (%)	
有	38 (37.6%)
无	57 (56.4%)
未知	6 (5.9%)
从上一次全身方案到开始替索土单抗维多汀的时间 (月)	
n	101
平均值(SD)	6.1 (6.8)
中值(范围)	3.5 (1; 48)
可评估的活检, n (%)	80 (79)
膜 TF 表达阳性**, n (%)	77 (96)
基线时的骨盆外转移性疾病, n (%)	95 (94)

[0775] ECOG, 东部合作肿瘤小组; TF, 组织因子。

[0776] *双重化疗定义为紫杉醇-铂或紫杉醇-托泊替康。

[0777] **TF表达阳性定义为在有活检评估价值的群体中 (n=80), 肿瘤细胞的任何阳性膜染色。

[0778] 结果

[0779] 治疗持续时间中值为4.2个月(范围, 1-16), 接受TV的中位剂量数为6.0(范围, 1; 21), 中位累积剂量为10.7mg/kg (2; 33), 中位相对剂量强度为95.9% (44; 114)。23名患者 (22.8%) 出现AE导致1次减量, 1名患者 (1.0%) 出现AE导致2次减量。中位随访时间为10.0

个月(0.7;17.9)。

[0780] 评估了101名患者的疗效(表6和图4(每个对象的靶病灶缓解表示为每个对象的病灶大小相对于基线的最大变化百分比),图5(随时间推移保持缓解的对象的百分比),图6(随时间推移展现出无进展生存的对象百分比),和图7(随时间推移存活的对象百分比))。4名患者继续接受治疗。

[0781] 表6.疗效测量

抗肿瘤活性终点	N=101
ORR* (95% CI), %	23.8 (15.9–33.3)
CR, n (%)	7 (6.9)
PR, n (%)	17 (16.8)
SD, n (%)	49 (48.5)
PD, n (%)	24 (23.8)
不可评估的, n (%)	4 (4.0)
中位 TTR* (范围), 月	1.4 (1.1–5.1)
中位 DOR* (范围), 月	8.3 (2.1–11.0)
中位 PFS* (95% CI), 月	4.2 (3.2–4.6)
3 个月 PFS 率(95% CI), %	61.4 (51.0–70.2)
6 个月 PFS 率(95% CI), %	33.6 (24.3–43.1)
中位 OS (95% CI), 月	12.1 (9.6–13.9)
6 个月 OS 率(95% CI), %	78.7 (69.3–85.6)
12 个月 OS 率(95% CI), %	51.4 (40.9–60.8)

[0784] CI, 置信区间; CR, 完全缓解; DOR, 缓解持续时间; IRC, 独立审查委员会; ORR, 客观缓解率; OS, 总生存期; PD, 进展性疾病; PFS, 无进展生存期; PR, 部分缓解; SD, 稳定的疾病; TTR, 达到缓解时间。

[0785] *IRC评估的确认ORR、TTR、DOR和PFS基于实体瘤缓解评估标准1.1版标准。

[0786] †患者无法评估。

[0787] 总计评估了101名患者的疗效(表7)。

[0788] 表7.疗效测量

[0789]

	N	ORR ^a , N (%) ^b	ORR 95% CI, %
所有疗效可评估的患者	101	24 (23.8)	15.9-33.3
<u>组织学</u>			
非鳞状	32	8 (25)	11.5-43.4
鳞状	69	16 (23.2)	13.9-34.9
<u>在先顺铂+辐照</u>			
有	55	14 (25.5)	14.7-39.0
无	46	10 (21.7)	10.9-36.4
<u>在先全身方案线</u>			
1	71	20 (28.2)	18.1-40.1
2	30	4 (13.3)	3.8-30.7
<u>对上一次全身方案的反应^c</u>			

[0790]

有	38	10 (26.3)	13.4-43.1
无	57	12 (21.1)	11.4-33.9
<u>在先贝伐珠单抗与化疗组 合作为双重 1L 治疗^d</u>			
有	64	12 (18.8)	10.1-30.5
无	37	12 (32.4)	18.0-49.8
<u>ECOG</u>			
0	59	18 (30.5)	19.2-43.9
1	42	6 (14.3)	5.4-28.5
<u>年龄</u>			
< 65 岁	88	24 (27.3)	18.3-37.8
≥ 65 岁	13	0 (0.0)	0.0-24.7

[0791] ^a表示客观缓解率。^b未确认+确认ORR的组合。^c 7名对象对上一次全身方案的反应不详。^d双重化疗包括或者：紫杉醇+顺铂/卡铂或紫杉醇+托泊替康。

[0792] 统计学分析

[0793] 假设采用TV的确认ORR为21%-25%，计算研究大小，并提供≥80%的概率来排除≤11%的ORR。所有接受至少一剂TV的患者都被纳入疗效和安全性分析。采用单侧2.5%α水平的精确检验检验ORR。使用Clopper-Pearson法计算精确的ORR的95%双侧置信区间(CI)。缺少缓解数据的患者被记为无缓解者。中位数DOR、PFS和OS是用Kaplan-Meier法估计的，并以双侧95%的CI表示。进行了预先指定的亚组分析，包括组织学、先前治疗线的数量、先前针对局部疾病的放疗、先前贝伐珠单抗、对上一次治疗的反应以及通过免疫组织化学的TF表达。

[0794] 结论

[0795] R/mCC是一种毁灭性的疾病，预后不良，目前没有2L+SOC疗法。1L治疗后复发的风险很高，现有的2L+治疗方案治疗选择的ORR和生存率都很低，这突出表明需要有新的、安全的、有效的治疗方法来提高这一患者群体的临床获益。TV表现出了可控的安全性和显著的ORR与持久的缓解，从而为治疗选择有限的患者提供了整体的临床获益。据我们所知，TV是第一个也是唯一一个成功地展示了有意义的临床活性的靶向TF的抗体-药物偶联物。TV的安全性概况是可控的，与其他基于MMAE的抗体-药物偶联物基本一致。参见例如，Prince等，2017，Lancet，390:555-56和Bendell等，2014，Official Journal of the Am.Soc.of Clin.Oncol.，32:3619-25。

[0796] 101名患者接受了TV治疗。ORR为23.8% (24/101名患者；95%置信区间[CI]，15.9%-33.3%；p=0.0002)，其中7名患者为完全缓解。中位随访持续时间为10.0个月(范围，0.7-17.9)。中位DOR是8.3个月(范围，2.1-11.0)。中位PFS是4.2个月(95% CI, 3.2-4.6)，6个月PFS率为33.6%。中位OS是12.1个月(95% CI, 9.6-13.9)，12个月OS率为51.4%。发生了一起与治疗相关的死亡。

[0797] 在不同组织学类型中观察到IRC评估的ORR(鳞状细胞癌，23.2% [16/69患者]；非鳞状，25.0% [8/32])；先前治疗线的数量(一条先前线，28.2% [20/71])；两条先前线，13.3% [4/3])；先前顺铂+辐射(有，25.5% [14/55]；无，21.7% [10/46])；先前贝伐珠单抗组合双重化疗(有，18.8% [12/64]；无，32.4% [12/37])；ECOG表现状态(0, 30.5% [18/59]；1, 14.3% [6/42])；和年龄(小于65岁，27.3% [24/88]；大于或等于65岁，0% [0/13])。

[0798] 在2L/3L方案中，采用TV治疗r/mCC患者显示了显著的ORR。

[0799] • 在感兴趣的亚组(包括组织学、治疗线和在先双重化疗加贝伐珠单抗)中都观察到采用TV的反应。

[0800] • 反应是持久的，一些患者的缓解时间>11个月，包括一些中止治疗的患者。

[0801] • 采用TV的延长的反应使患者获得了有意义的PFS和OS益处。

[0802] • 采用TV的反应的持久性可能表明其多种作用机制，包括MMAE诱导的直接细胞毒性、旁细胞杀伤和ICD，以及Fcγ受体介导的效应功能和对TF/FVIIa信号转导的抑制(参见de Goeij等，2015和Mol.Cancer.Ther.，14:1130-40，Breij等.，2014，Cancer Res.，74:1214-26)。

[0803] • 考虑到其他治疗选择观察到的不良缓解率(<15%)，以及一些疗法可解决的患

者群体有限(参见例如,Miller等,2008,Gynecol.Oncol.110:65-70;Monk等,2009,J.Clin.Oncol.27:1069-1074;Muggia等,2004,Gynecol.Oncol.92:639-643;Garcia等,2007,Am.J.Clin.Oncol.30:428-431;Schilder等,2005,Gynecol.Oncol.96:103-107;默沙东公司(Corp.MSD.)的**KEYTRUDA®**(帕博利珠单抗)用于注射,供静脉使用.新泽西州怀特豪斯站:默克公司(Merck&Co.,Inc.);

[0804] 06/2018),用TV观察到的广泛的抗肿瘤活性支持其在经先前治疗的r/mCC患者中的继续临床开发。

[0805] 总之,该研究的结果证明了TV为患有r/mCC的患者提供临床益处。益处:认为在接受过至少一种在先全身疗法的复发性或转移性宫颈癌患者(其为有高度未满足的医疗需求的患者群体)中,替索土单抗维多汀具有有利的风险概况。

序列表

<110> 展马博联合股份有限公司 (Genmab A/S)

<120> 抗组织因子抗体-药物偶联物
及其在癌症治疗中的用途

<130> P160-W0-PCT

<140>

<141>

<150> US 63/094,571

<151> 2020-10-21

<150> US 63/045,448

<151> 2020-06-29

<160> 18

<170> Windows版FastSEQ 版本4.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 2

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 3

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg

1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

Ala Ala Ser

1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 7

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
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> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly		
1	5	10
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
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> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 9

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

20 25

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 10

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

1 5 10 15

Ser

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 11

Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

1 5 10 15

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 13

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

20 25

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 14

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

1 5 10 15

Tyr

<210> 15

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 15

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 16

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 17

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 18			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成构建体			
<400> 18			
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
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 Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

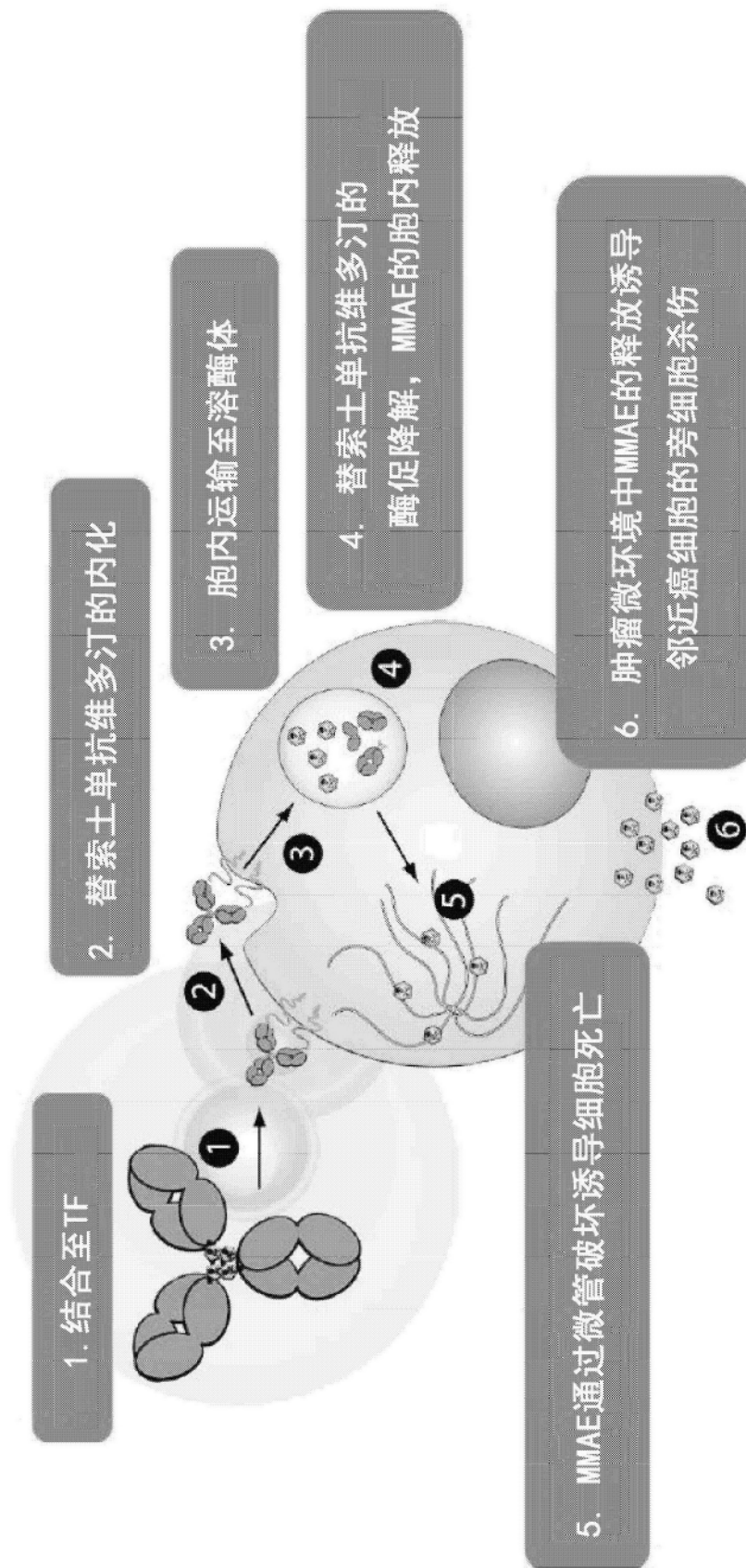


图1

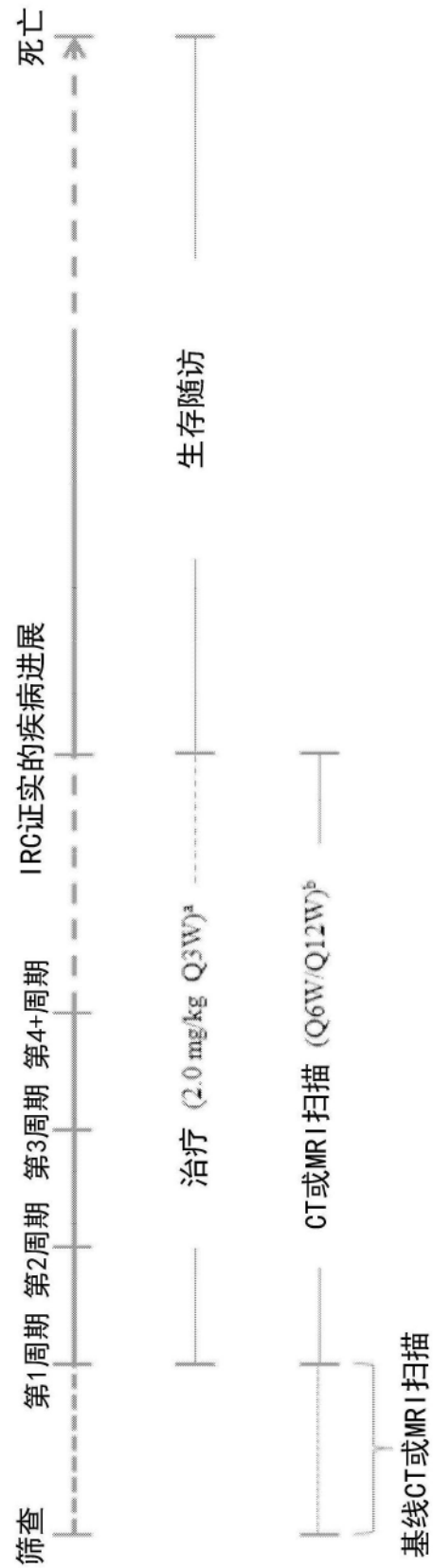


图2

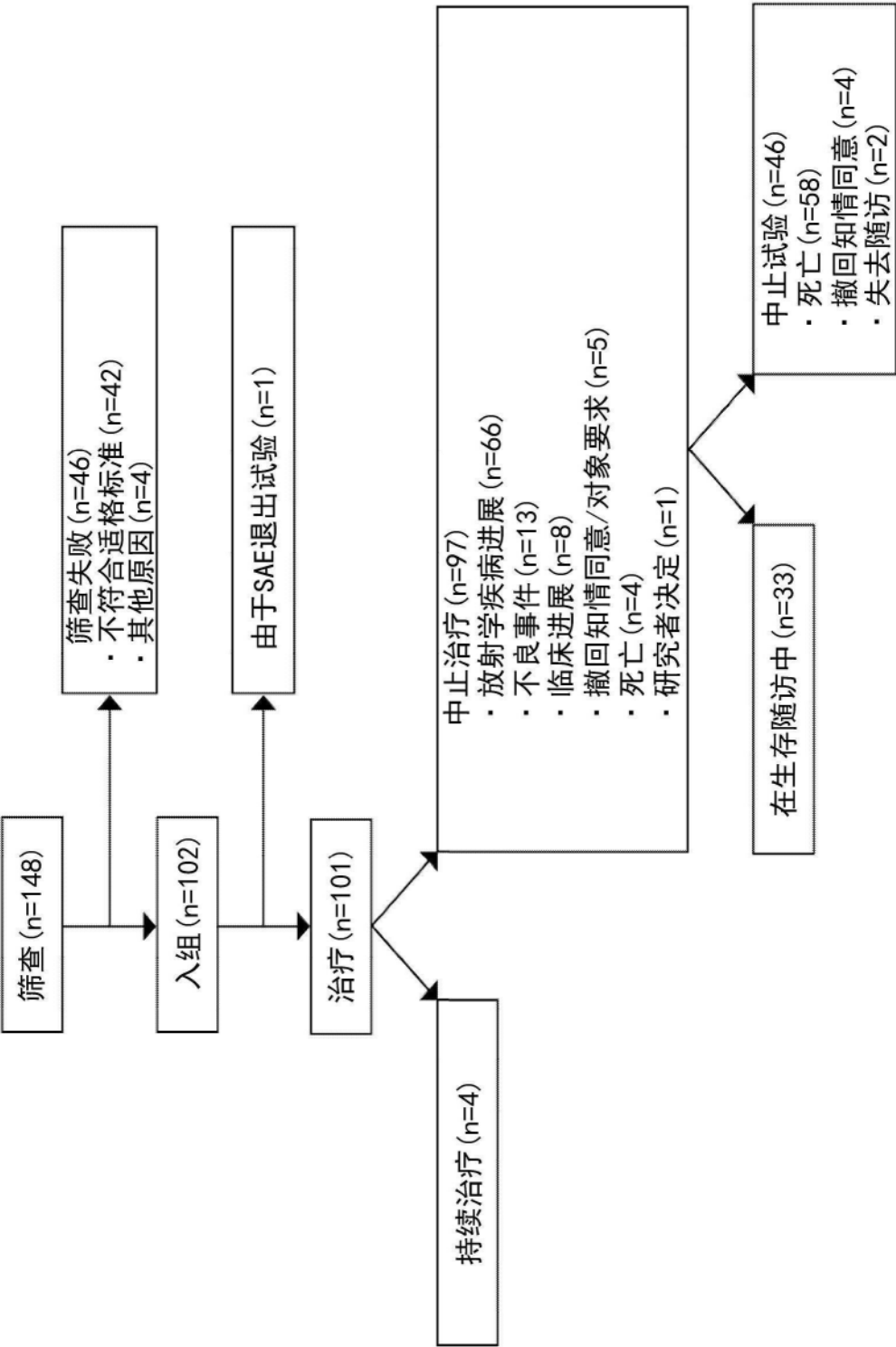
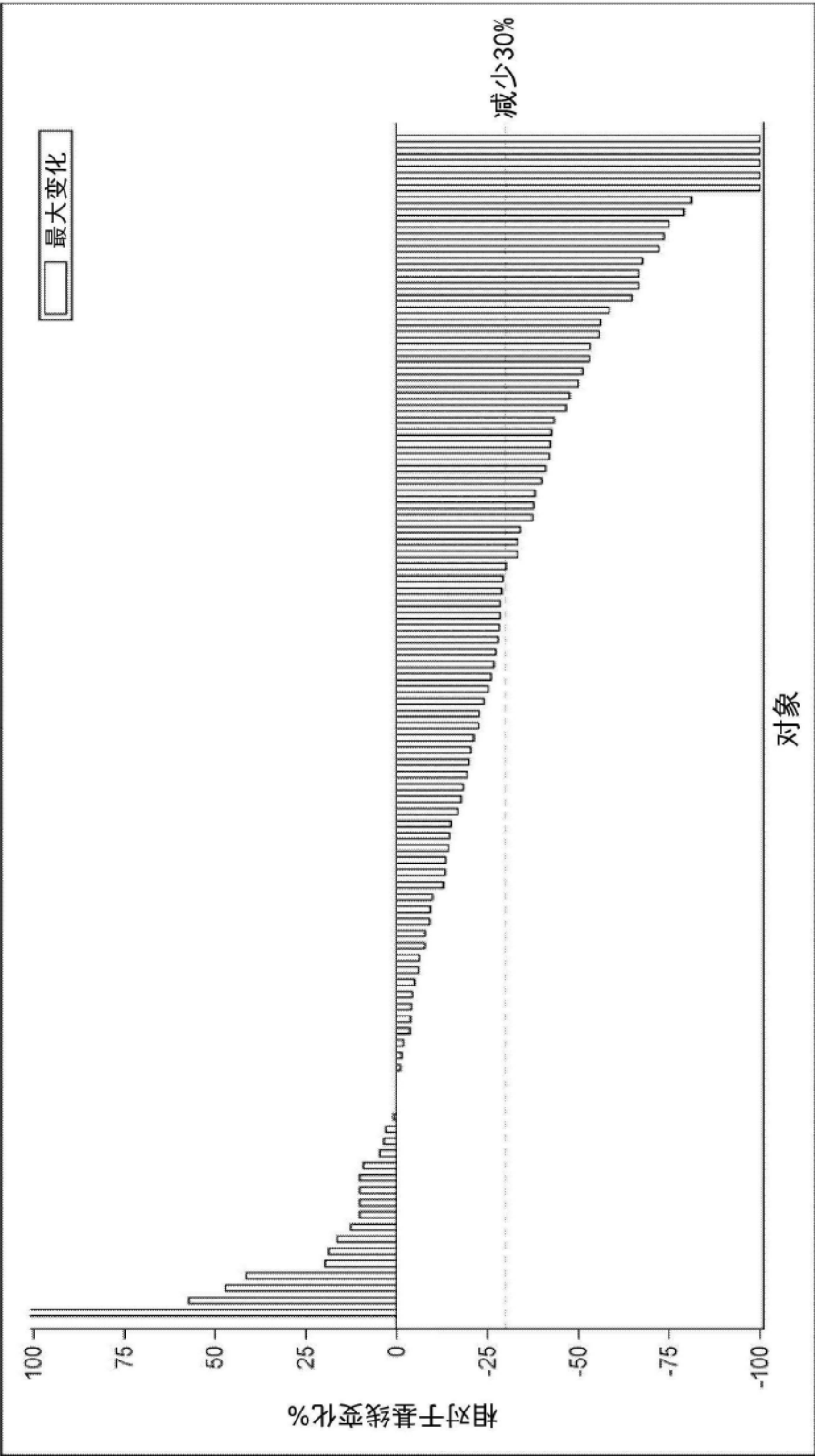


图3



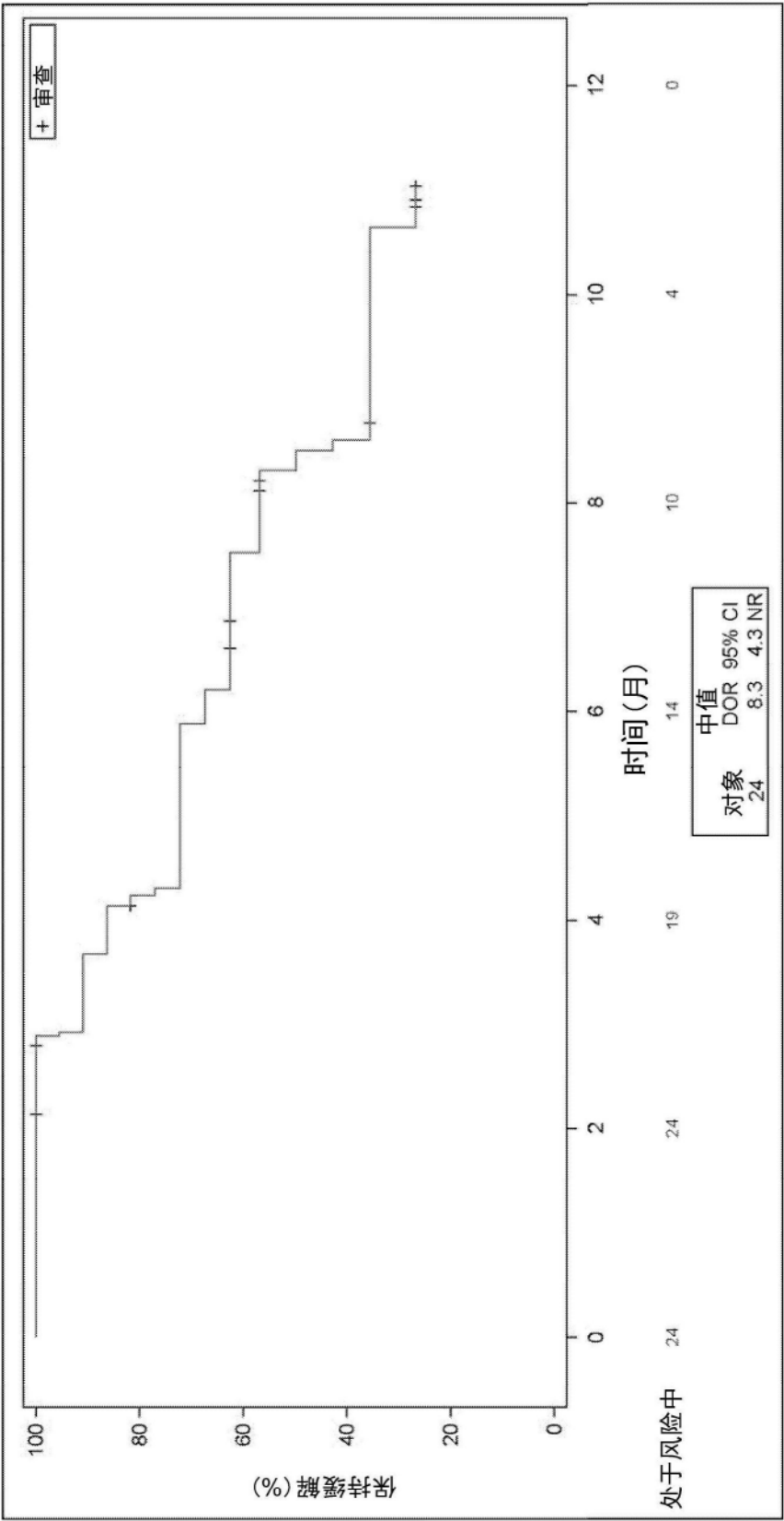


图5

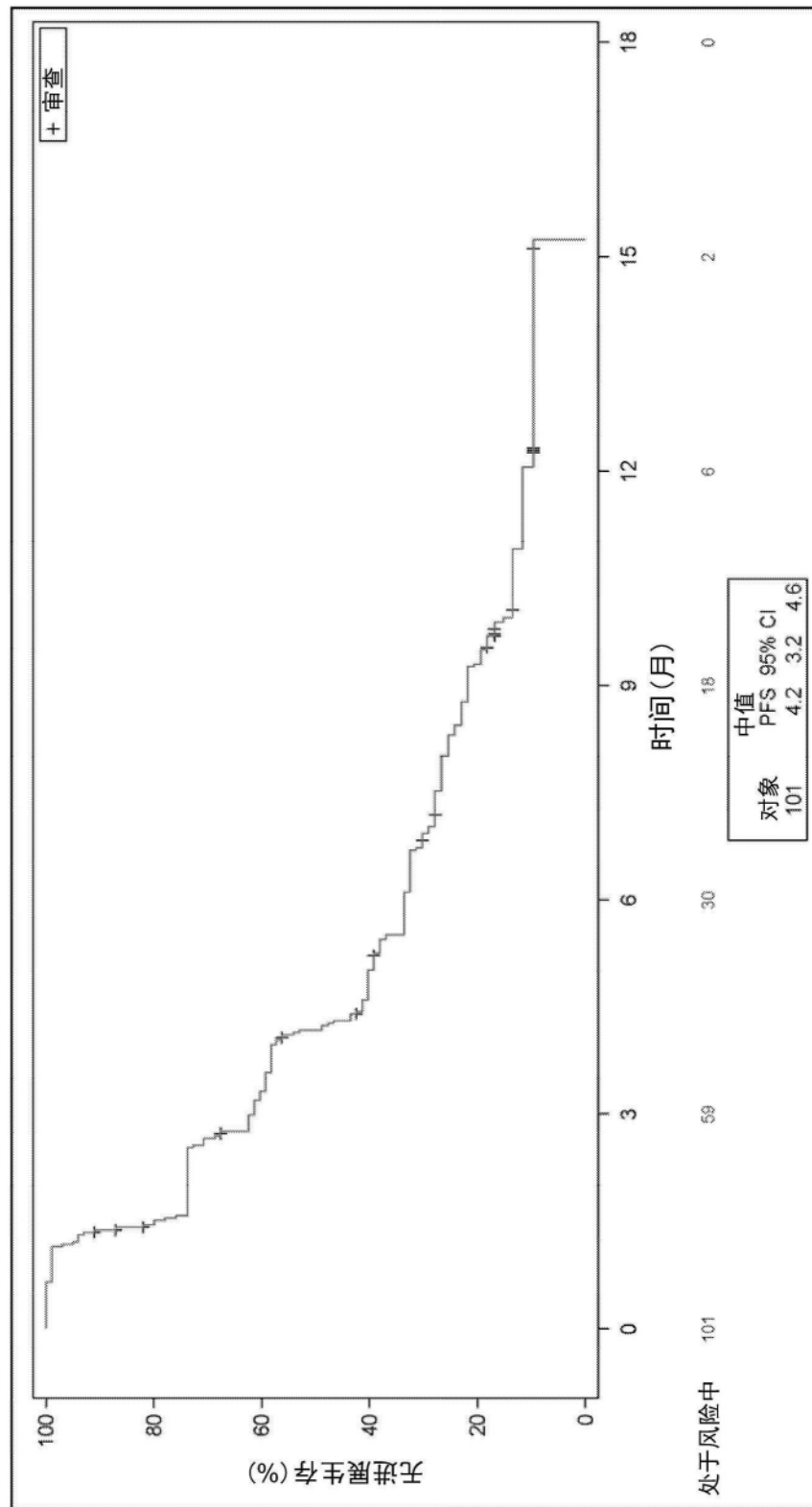


图6

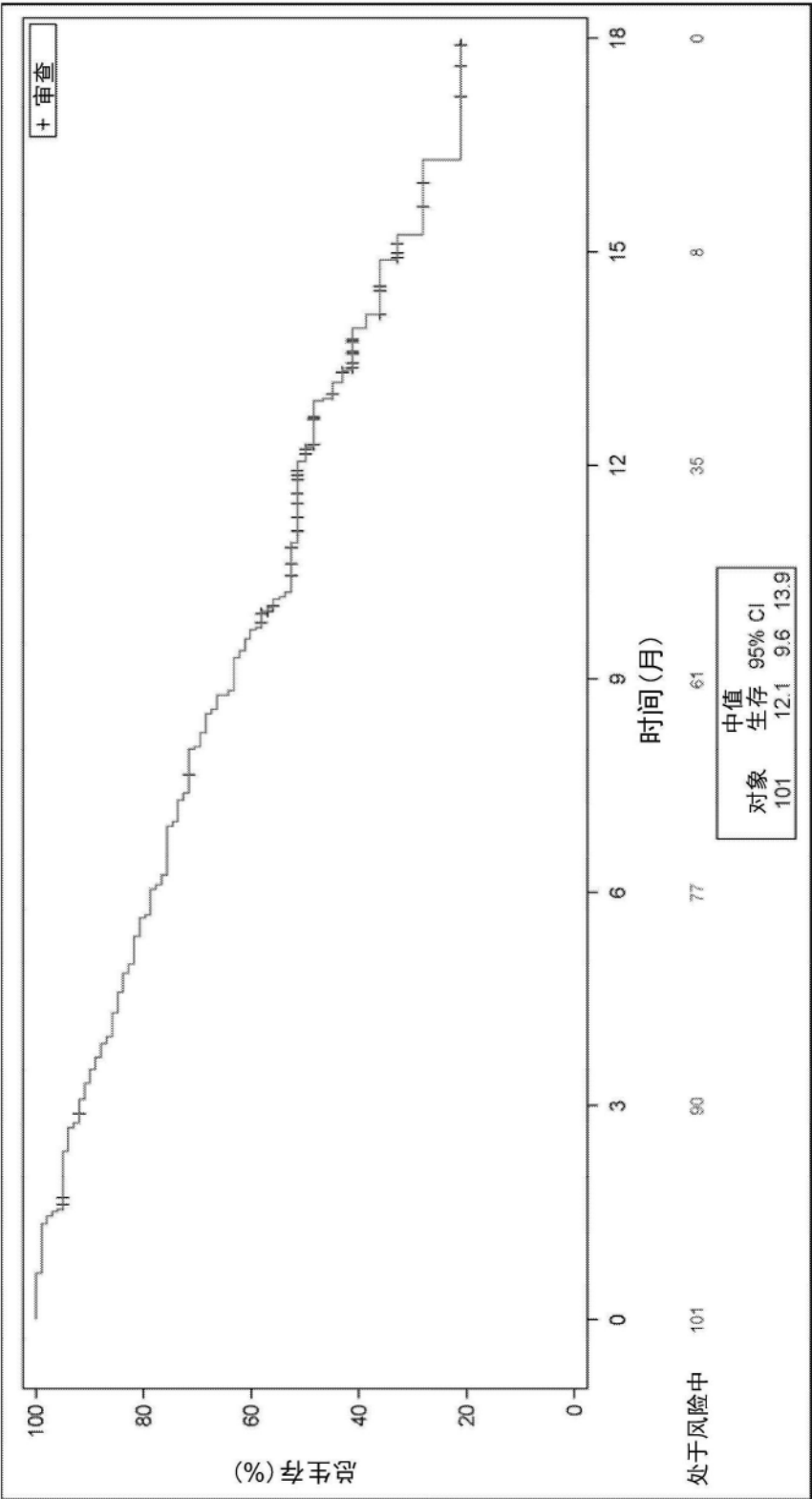


图7