



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020018092-0 A2



(22) Data do Depósito: 06/03/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 22/12/2020

(54) **Título:** MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM SUJEITO, ESTOJO, USO DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO QUE SE LIGA AO FATOR TECIDUAL, E, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO.

(51) **Int. Cl.:** A61K 39/395; A61P 35/00; C07K 16/28.

(30) **Prioridade Unionista:** 07/03/2018 US 62/639891; 25/09/2018 US 62/736343.

(71) **Depositante(es):** GENMAB A/S.

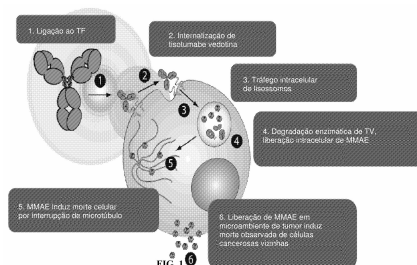
(72) **Inventor(es):** RESHMA ABDULLA RANGWALA; ESTHER BREIJ; DAVID SATIJN; SANDRA VERPLOEGEN; JANTINE BAKEMA; OYEWALE O. ABIDOYE; LEONARDO VIANA NICACIO; ANDREAS LINGNAU.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019021024 de 06/03/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/173523 de 12/09/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 04/09/2020

(57) **Resumo:** A invenção provê métodos e composições para tratar câncer, tal como câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata, em um sujeito, tal como pela administração de conjugados anticorpo-fármaco que se ligam a fator tecidual (TF). A invenção também provê artigos de fabricação e composições compreendendo os ditos conjugados anticorpo-fármaco que se ligam ao TF para uso em tratar câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata).



MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM SUJEITO, ESTOJO, USO DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO QUE SE LIGA AO FATOR TECIDUAL, E, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade ao pedido provisório U.S. 62/639.891 depositado em 7 de março de 2018, e pedido provisório U.S. 62/736.343 depositado em 25 de setembro de 2018, cujos conteúdos são aqui incorporados pela referência na sua íntegra.

SUBMISSÃO DE LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EM ARQUIVO DE TEXTO ASCII

[002] O conteúdo da submissão seguinte em arquivo de texto ASCII é aqui incorporado pela referência na sua íntegra: uma forma legível em computador (CRF) da Listagem de Sequência (nome do arquivo: 761682000740SEQLIST.TXT, data do registro: 5 de março de 2019, tamanho: 6 KB).

CAMPO TÉCNICO

[003] A presente invenção se refere aos conjugados fármaco-anticorpo antifator tecidual (TF), e métodos para usar o mesmo, para tratar câncer, tais como câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

FUNDAMENTOS

[004] Fator tecidual (TF), também denominado tromboplastina, fator III ou CD142, é uma proteína presente no tecido subendotelial, plaquetas e leucócitos, necessária para o início da formação de trombina a partir do zimogênio protrombina. A formação de trombina finalmente leva à coagulação do sangue. TF possibilita que as células iniciem a cascata de coagulação sanguínea e suas funções como o receptor de alta afinidade para o fator de coagulação VIIa (FVIIa), uma serina protease. O complexo resultante

provê um evento catalítico que é responsável pelo início das cascatas de protease da coagulação por proteólise limitada específica. Ao contrário dos outros cofatores destas cascatas de protease, que circulam como precursores não funcionais, TF é um potente iniciador que é completamente funcional quando expresso nas superfícies celulares.

[005] TF é o receptor de superfície celular para o fator de serina protease VIIa (FVIIa). A ligação de FVIIa ao TF inicia processos de sinalização dentro da célula, a dita função de sinalização desempenhando um papel na angiogênese. Considerando que a angiogênese é um processo normal no crescimento e desenvolvimento, bem como na cicatrização de feridas, também é uma etapa fundamental na transição de tumores de um estado dormente para um estado maligno. Quando células de câncer ganham a capacidade de produzir proteínas que participam da angiogênese (isto é, fatores de crescimento angiogênicos), estas proteínas são liberadas pelo tumor em tecidos próximos, estimulando assim o surgimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos saudáveis existentes em direção a, e para, o tumor. Uma vez que novos vasos sanguíneos entram no tumor, o tumor pode expandir rapidamente seu tamanho e invadir tecido e órgãos locais. Através dos novos vasos sanguíneos, as células de câncer podem escapar adicionalmente para a circulação e se alojar em outros órgãos para formar novos tumores, também conhecido como metástase.

[006] A expressão de TF é observada em muitos tipos de câncer e está associada com doença mais agressiva. Além disso, TF de humano também existe em uma forma alternativamente emendada solúvel, asHTF. Observou-se que asHTF promove o crescimento do tumor (Hobbs *et al.*, 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[007] Nos Estados Unidos, foram estimadas mais de 1,3 milhões de pessoas vivendo com câncer colorretal em 2014, e estima-se que mais de 50.000 teriam morrido desta doença em 2017. Em todo o mundo,

aproximadamente 10% de todos os cânceres não melanoma podem ser classificados como colorretal. Apesar das taxas de mortalidade por câncer colorretal terem declinado constantemente nos anos recentes, devido em parte às melhores taxas de triagem para detecção precoce, 5 anos de sobrevivência para pacientes com câncer colorretal metastático é apenas em 21%. A grande maioria de pacientes com câncer colorretal metastático não operável não pode ser curada, e o objetivo da terapia permanece paliativo. Terapias sistêmicas para câncer colorretal não operável incluem fluorouracil (5-FU), imunoterapia tal como pembrolizumabe e nivolumabe, regorafenibe, trifluridina-tipiracil duplo (TAS-102) e irinotecano ou oxaliplatina em combinação com 5-FU. Tratamentos mais eficientes para estes pacientes em estágio tardio são urgentemente necessários.

[008] Câncer de pulmão permanece a causa principal de morte de câncer nos Estados Unidos, com mais de 155.000 mortes estimadas em 2017. Tratamentos com intenção curativa para pacientes com doença em estágio inicial incluem cirurgia, quimioterapia, terapia por radiação ou uma abordagem de modalidade combinada. Entretanto, a maioria dos pacientes é diagnosticado com doença em estágio avançado, que é em geral incurável. Câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) representa até 80% de todos os cânceres de pulmão. Nos subtipos de NSCLC, carcinoma de célula escamosa (SCC/NSCLC) representa aproximadamente 30% de NSCLC. Terapias sistêmicas usadas no ambiente metastático para SCC/NSCLC mostraram benefícios limitados e visam principalmente prolongar a sobrevivência e manter a qualidade de vida o mais longo possível, minimizando ao mesmo tempo efeitos colaterais em virtude do tratamento. O tratamento de primeira linha para pacientes com SCC/NSCLC, cujos tumores não expressam níveis altos de PD-L1, incluem uma quimioterapia dupla a base de platina que não contém pemetrexede, anticorpo anti-VEGF ou um anticorpo anti-EGFR necitumumabe em combinação com gencitabina e

cisplatina. Aos pacientes com pelo menos 50% de coloração de célula tumoral para PD-L1 é oferecido tratamento de primeira linha com o inibidor anti-PD-1 pembrolizumabe. Pacientes que progridem em um regime de quimioterapia de combinação inicial podem receber um anticorpo anti-PD-1 ou PD-L1, e a quimioterapia de combinação é considerada por pacientes cuja doença progrediu após receber inibidores de PD-1/L1. Novas classes de terapia são urgentemente necessárias, as quais podem prover benefício significativo para pacientes SCC/NSCLC.

[009] Câncer pancreático é considerado um “assassino silencioso”, em decorrência de os pacientes frequentemente não sentirem sintomas até sua doença ter avançado e propagado — nos Estados Unidos, 52% dos pacientes apresentaram doença metastática no diagnóstico em 2017. Estima-se que mais de 53.000 casos foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2017, com mais de 43.000 mortes. Cinco anos de sobrevivência para pessoas com câncer pancreático metastático permanecem difíceis em 8% nos Estados Unidos, e pode ser mais baixo que 4% em todo o mundo. A maioria dos pacientes diagnosticada com câncer pancreático sucumbe à doença no primeiro ano. A ressecção cirúrgica oferece a única chance de cura. Entretanto, apenas 15% a 20% dos pacientes apresentam doença ressecável no diagnóstico inicial; a maioria apresenta tanto câncer avançado localmente quanto metastático. Pacientes com câncer pancreático metastático apresentam opções de tratamento muito pouco eficientes e são frequentemente tratados apenas com cuidado paliativo. Os tratamentos de combinação de primeira linha incluem FOLFIRINOX ou nab-paclitaxel mais gencitabina. Os tratamentos posteriores e de segunda linha oferecem eficiência limitada com toxicidade relacionada ao tratamento significativa. Os regimes preferidos neste grupo incluem irinotecano lipossomal (Onivyde) com 5-FU/leucovorina, FOLFOX e gencitabina em combinação com nab-paclitaxel, erlotinibe ou bevacizumabe. O registro em testes clínicos disponíveis é uma opção preferida para pacientes

com adenocarcinoma pancreático exócrino avançado, se disponível, em virtude da necessidade médica não atendida significativa nesta doença.

[0010] Cânceres de cabeça e pescoço constituem aproximadamente 3% de cânceres nos Estados Unidos. Estima-se que mais de 63.000 casos foram diagnosticados em 2017. e mais de 13.000 pacientes morreram desta doença. No entanto, a infecção por papiloma vírus humano (HPV) também parece contribuir para cânceres de cabeça e pescoço. Mais de 90–95% de cânceres orais e nasofaríngeos são de histologia escamosa. Ressecção cirúrgica, radioterapia e/ou quimio-radiação são frequentemente recomendados para pacientes com doença em estágio inicial ou localizada. Quimioterapia paliativa, imunoterapia e/ou cuidado de suporte são as opções mais apropriadas para pacientes com doença recorrente localmente ou metastática, os quais não são passíveis de terapia definitiva. Os regimes a base de platina são o padrão preferido de tratamento de cuidado para pacientes com carcinoma de célula escamosa recorrente, ou novamente metastática da cabeça e pescoço (SCCHN). Cetuximabe em combinação com um regime de platina/5-FU demonstrou benefícios clinicamente significativos, comparado ao platina/5-FU sozinho. Para pacientes que progridem em tratamento de primeira linha, o tratamento de segunda linha é com quimioterapia de agente único, terapia alvejada ou um inibidor do ponto de verificação, tal como nivolumabe ou pembrolizumabe. No geral, existe uma grande necessidade médica não atendida para pacientes com SCCHN que progrediram após a terapia de combinação de platina de primeira linha, seguido pela terapia de PD-1 de segunda linha.

[0011] Câncer de bexiga é o sexto câncer mais comum nos Estados Unidos, com uma estimativa de 76.960 novos casos diagnosticados em 2016. Destes pacientes, estimou-se que 16.390 mortes ocorreriam, com homens sendo mais prováveis de serem afetados do que mulheres. A taxa de sobrevivência relativa de 5 anos para todos os estágios combinados é de 77%.

Entretanto, taxas de sobrevivência dependem de muitos fatores, incluindo a histologia e estágio de câncer de bexiga diagnosticado. Para pacientes com câncer de bexiga que é invasivo, mas ainda não se propagou para fora da bexiga, a taxa de sobrevivência de 5 anos é 70%. Para pacientes com câncer de bexiga que se estende através da bexiga para o tecido e/ou órgãos ao redor, a taxa de sobrevivência de 5 anos é 34%. Um regime de quimioterapia a base de cisplatina, seguido por remoção cirúrgica da bexiga, ou terapia de radiação e quimioterapia concomitante é atualmente o tratamento padrão para pacientes com câncer de bexiga invasivo. Tratamentos mais eficientes para câncer de bexiga, particularmente para pacientes com câncer de bexiga avançado ou metastático, são urgentemente necessários.

[0012] Câncer endometrial é a malignidade ginecológica mais comum nos Estados Unidos, representando 6% de cânceres em mulheres. Em 2017, uma estimativa de 61.380 mulheres foi diagnosticada com câncer endometrial, e aproximadamente 11.000 morreram desta doença. De 1987 a 2008, houve um aumento de 50% na incidência de câncer endometrial, com um aumento aproximado de 300% no número de mortes associadas. Adenocarcinomas endometriais podem ser classificados em duas categorias histológicas - tipo 1 ou tipo 2. Aproximadamente 70-80% dos novos casos são classificados como carcinomas endometriais tipo 1, que são de histologia endometriode, grau inferior e frequentemente confinados ao útero no diagnóstico. Estes tumores são mediados por estrogênio e, frequentemente, mulheres diagnosticadas com carcinomas endometriais tipo 1 são obesas, com excesso de produção de estrogênio endógeno. Carcinomas tipo 1 (dependentes de estrogênio) apresentam taxas elevadas de *K-ras* e perda de PTEN ou mutação, bem como deficiências em genes de reparo de incompatibilidade, o que leva à instabilidade de microssatélite (MSI). Carcinomas tipo 2 (não dependentes de estrogênio) são adenocarcinomas de grau superior e são de histologia não endometriode, ocorrendo em idosas, mulheres mais magras,

embora uma associação com índice de massa corporal crescente (BMI) seja observada. Cânceres do tipo 2 apresentam mutações *p53*, podem apresentar superexpressão do receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER-2/neu) e exibem aneuploidia. Embora existam muitos agentes quimioterapêuticos e agentes de terapia alvejada aprovados para cânceres de ovário, trompas de Falópio e peritoneal primário, desde a aprovação em 1971 de acetato de megestrol para o tratamento paliativo de câncer endometrial avançado, apenas pembrolizumabe foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para elevada instabilidade de microssatélite (MSI-H), ou câncer endometrial deficiente em reparo de incompatibilidade (dMMR); isto destaca a necessidade de novas terapias para tratar câncer endometrial metastático avançado, recorrente.

[0013] Câncer de esôfago é a sexta causa comum de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, devido ao seu mau prognóstico geral. A taxa de incidência padronizada por idade global de carcinoma de célula escamosa esofágico (ESCC) é 1,4-13,6 por 100.000 pessoas. Estima-se que câncer de esôfago seja responsável por 15.690 mortes e 16.940 novos casos nos Estados Unidos em 2016. A maioria dos pacientes apresenta doença avançada localmente ou sistêmica, e os resultados permanecem ruins apesar dos avanços no tratamento. Tratamentos mais eficientes para estes pacientes com doença avançada localmente ou sistêmica são urgentemente necessários.

[0014] Câncer de próstata é a malignidade não cutânea mais comum em homens, com uma incidência projetada de 161.360 casos, e 26.730 mortes estimadas nos Estados Unidos apenas em 2017. Modalidades curativas para câncer de próstata localizado incluem cirurgia e/ou terapia de radiação, com ou sem terapia de privação de androgênio. Embora métodos de tratamento contemporâneos, tal como radioterapia modulada por intensidade, sejam usados para liberar radiação com alta precisão, definir a posição e a extensão do tumor ainda é muito desafiador. Outras questões no tratamento do paciente

em radioterapia incluem a escolha da técnica de radioterapia (hipo ou fracionamento padrão), e o uso e duração da terapia de privação de androgênio. Tratamentos mais eficientes são necessários, especialmente para pacientes com câncer de próstata avançado e metastático.

[0015] A presente invenção atende a necessidade de melhor tratamento de câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata provendo conjugados fármaco-anticorpo anti-TF altamente específicos e eficientes.

[0016] Todas as referências aqui citadas, incluindo pedidos de patente, publicações de patente e literatura científica, são aqui incorporados pela referência na sua íntegra, como se cada referência individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada pela referência.

## SUMÁRIO

[0017] São aqui providos métodos para tratar câncer em um sujeito, o método compreendendo administrar ao sujeito um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose que varia de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose de cerca de 2,0 mg/kg. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose de 2,0 mg/kg. Em algumas de quaisquer

das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recidiva após o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer colorretal. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer colorretal é não operável. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta

histologia predominante escamosa. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer pancreático. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, mais de 85% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer pancreático é não ressecável. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer de cabeça e pescoço. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou

após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer de bexiga. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer endometrial. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer de esôfago. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o

sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer de próstata. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito experimentou metástase óssea. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata. Em algumas de quaisquer das

modalidades aqui, o câncer é um câncer em estágio avançado. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou estágio 4. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer em estágio avançado é câncer metastático. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o câncer é câncer recorrente. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE). Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal, ou um fragmento de ligação de antígeno monoclonal do mesmo. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende:

(i) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(ii) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2; e

(iii) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

em que a região variável de cadeia leve compreende:

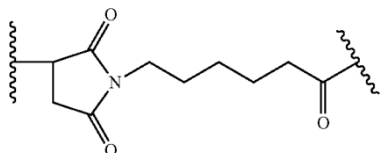
(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6.

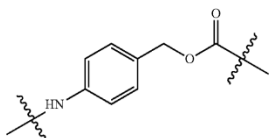
[0018] Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e o monometil auristatina. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o ligante é um ligante de peptídeo clivável. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o ligante de peptídeo clivável apresenta uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:

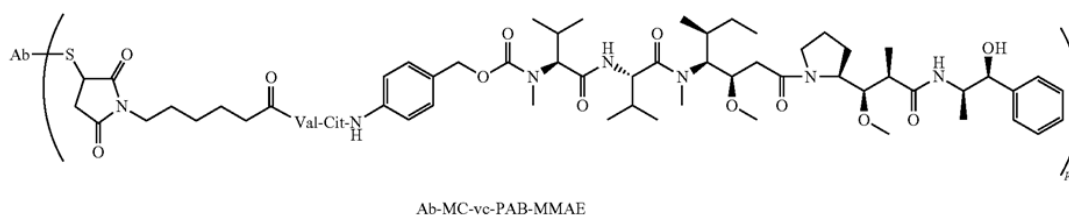


b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[0019] Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o ligante é anexado aos resíduos de sulfidril do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o ligante é anexado ao monometil auristatina E (MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



em que  $p$  indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo de sulfidril do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o valor médio de  $p$  em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe vedotina. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer expressam TF. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito é melhorado após a administração do conjugado anticorpo-fármaco com relação a uma linha de base. Em algumas

de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral e nível de antígeno específico de próstata (PSA). Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo

menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, a duração de resposta ao conjugado anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito apresenta um ou mais efeitos adversos, e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para prevenir ou reduzir a gravidade do um ou mais efeitos adversos. Em algumas

de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado como uma monoterapia. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o sujeito é um humano. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0020] São também providos aqui Estojos compreendendo:

(a) uma dosagem que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo; e

(b) instruções para usar conjugado de o anticorpo e fármaco, de acordo com algumas de quaisquer das modalidades aqui.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0021] FIG. 1 é um diagrama que mostra o mecanismo de ação (MOA) do conjugado anticorpo-fármaco tisotumabe vedotina.

[0022] FIG. 2A-2B mostra efeitos anti-tumor dose-dependente do tratamento com tisotumabe vedotina dose única em um modelo de enxerto em

camundongo (CDX) derivado da linhagem celular NCI-H441. FIG. 2A mostra o crescimento do tumor dos enxertos NCI-H441 após tratamento com doses diferentes de tisotumabe vedotina, anticorpo isótipo controle (IgG1-b12) ou ADC isótipo controle (IgG1-b12-vcMMAE). Média e padrão de erro da média (SEM) de cada grupo são mostrados em cada ponto de tempo. FIG. 2B mostra tamanho médio do tumor em cada camundongo no dia 47. Média e SEM de cada grupo são indicados. As diferenças entre os grupos foram analisadas por ANOVA unilateral. As diferenças estatisticamente significativas são indicadas da maneira a seguir: \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

[0023] FIG. 3 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina em um camundongo derivado de enxerto de paciente (PDX) com carcinoma pulmonar de célula escamosa modelo LXFE 690. Média e SEM do tamanho do tumor dos xenoenxertos LXFE 690 em cada ponto de tempo, em grupos tratados com duas doses de tisotumabe vedotina em 4 mg/kg, IgG1-b12 ou IgG1b12-vcMMAE são mostrados.

[0024] FIG. 4A-4B mostra efeitos anti-tumor dose-dependente do tratamento com tisotumabe vedotina, em um modelo de camundongo HPAF II CDX. FIG. 4A mostra o crescimento do tumor dos xenoenxertos HPAF II após o tratamento com tisotumabe vedotina ou IgG1-b12. Média e SEM de cada grupo são mostrados em cada ponto de tempo. FIG. 4B mostra tamanho médio do tumor em cada camundongo no dia 25. Média e SEM de cada grupo são indicados. Diferenças entre os grupos foram analisadas por ANOVA unilateral. Diferenças estatisticamente significativas versus o grupo IgG1-b12 são indicadas da maneira a seguir: \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

[0025] FIG. 5 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina em um modelo de camundongo PDX com câncer pancreático PAXF 1657. Média e SEM do tamanho do tumor dos xenoenxertos PAXF 1657 em cada ponto de tempo, em grupos tratados com

duas doses de tisotumabe vedotina em 4 mg/kg, IgG1-b12 ou IgG1b12-vcMMAE são mostrados.

[0026] FIG. 6 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina em um modelo de camundongo CDX com câncer SCCHN FaDu. Média e SEM do tamanho do tumor dos xenoenxertos FaDu em cada ponto de tempo, em grupos tratados com três doses de tisotumabe vedotina, PBS ou IgG1b12-vcMMAE são mostrados.

[0027] FIG. 7 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina no modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer de bexiga BXF 1036. Tamanho médio do tumor no modelo de xenoenxerto derivado de paciente BXF 1036 em camundongos nus atímicos após tratamento com tisotumabe vedotina (0,5, 1, 2 ou 4 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 4 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 4 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. As barras de erro indicam erro padrão da média (S.E.M.).

[0028] FIG. 8 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina no modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer de bexiga BXF 1036. Tamanho do tumor em camundongos individuais no modelo de xenoenxerto derivado de paciente BXF 1036, em camundongos nus atímicos, no dia 31 após tratamento com tisotumabe vedotina (0,5, 1, 2 ou 4 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 4 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 4 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. Símbolos representam camundongos individuais, linhas horizontais representam tamanho médio do tumor por grupo de tratamento e barras de erro representam erro padrão da média (S.E.M.)

[0029] FIG. 9 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisotumabe vedotina em um modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer de esôfago em camundongos nus. Tamanho médio do tumor no modelo de xenoenxerto ES0195 derivado de paciente em camundongos nus

após tratamento com tisetumabe vedotina (4 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 4 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 4 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. As barras de erro indicam erro padrão da média (S.E.M.).

[0030] FIG. 10 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisetumabe vedotina em um modelo de xenoinxerto derivado de paciente com câncer pancreático PAXF1657 em camundongos nus. Tamanho médio do tumor no modelo de xenoinxerto derivado de paciente PAXF 1657 em camundongos nus atímicos após tratamento com tisetumabe vedotina (4 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 4 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 4 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. As barras de erro indicam erro padrão da média (S.E.M.).

[0031] FIG. 11 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisetumabe vedotina em um modelo de xenoinxerto derivado de paciente com câncer pancreático PA5415 em camundongos NOD-SCID. Tamanho médio do tumor no modelo de xenoinxerto PA5415 derivado de paciente, em camundongos NOD-SCID, após tratamento com tisetumabe vedotina (0,5, 1 ou 2 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 2 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 2 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. As barras de erro indicam erro padrão da média (S.E.M.).

[0032] FIG. 12 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisetumabe vedotina em modelo de xenoinxerto derivado de paciente com câncer pancreático PA5415 em camundongos NOD-SCID. Sobrevivência livre de tumor após tratamento com tisetumabe vedotina (0,5, 1 ou 2 mg/kg), um isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE, 2 mg/kg) ou um isótipo controle IgG (IgG1-b12, 2 mg/kg). O tamanho do tumor foi avaliado por medição de paquímetro. Um tamanho de tumor de 500 mm<sup>3</sup> foi usado como

um corte para a progressão do tumor.

[0033] FIG. 13 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisetumabe vedotina em um painel diverso de modelos de xenoinxerto derivado de paciente (PDX) com câncer colorretal (CRC) em camundongos NOD-SCID. Modelos responsivos (R) foram definidos como modelos que mostram  $\Delta T/\Delta C < 10\%$  (estase tumoral ou regressão tumoral) e modelos não responsivos foram definidos como  $\Delta T/\Delta C > 70\%$ . Os modelos que não podem ser classificados como responsivos ou não responsivos ( $10\% < \Delta T/\Delta C < 70\%$ ) foram classificados como intermediários.

[0034] FIG. 14 mostra efeitos anti-tumor do tratamento com tisetumabe vedotina em um painel diverso de modelos de xenoinxerto derivado de paciente (PDX) com câncer colorretal (CRC) em camundongos NOD-SCID. Modelos responsivos (R) foram definidos como modelos que mostram  $\Delta T/\Delta C < 10\%$  (estase tumoral ou regressão tumoral) e modelos não responsivos foram definidos como  $\Delta T/\Delta C > 70\%$ . Os modelos que não podem ser classificados como responsivos ou não responsivos ( $10\% < \Delta T/\Delta C < 70\%$ ) foram classificados como intermediários.

[0035] FIG. 15 mostra níveis de expressão de RNAm de TF médio em modelos PDX classificados como responsivos, não responsivos ou intermediários.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

### **I. Definições**

[0036] A fim de que a presente descrição possa ser mais facilmente entendida, certos termos são primeiro definidos. Da maneira usada neste pedido, exceto se de outra forma aqui expressamente aqui provida, cada um dos seguintes termos deve ter o significado apresentado a seguir. Definições adicionais são apresentadas em todo o pedido.

[0037] O termo “e/ou” onde aqui usado deve ser tomado como descrição específica de cada uma das duas características ou componentes

especificados, com ou sem o outro. Assim, o termo “e/ou” da maneira usada em uma frase tal como “A e/ou B”, é aqui pretendido para incluir “A e B,” “A ou B,” “A” (sozinho) e “B” (sozinho). Da mesma forma, o termo “e/ou”, da maneira usada, em uma frase tal como “A, B e/ou C” é pretendido para incluir cada um dos seguintes aspectos: A, B e C; A, B ou C; A ou C; A ou B; B ou C; A e C; A e B; B e C; A (sozinho); B (sozinho); e C (sozinho).

[0038] É entendido que aspectos e modalidades da invenção aqui descritos incluem “compreendendo”, “consistindo” e “consistindo essencialmente em” aspectos e modalidades.

[0039] A menos que de outra forma definida, todos os termos técnicos e científicos aqui usados apresentam o mesmo significado, da maneira comumente entendida pelos versados na técnica, aos quais esta descrição é relacionada. Por exemplo, o Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2<sup>a</sup> ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3<sup>a</sup> ed., 1999, Academic Press; e o Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revisado, 2000, Oxford University Press, proveem versados em dicionário geral de muitos dos termos usados nesta descrição.

[0040] Unidades, prefixos e símbolos são indicados em sua forma aceita no Sistema Internacional de Unidades (SI). Variações numéricas são inclusivas dos números que definem a faixa. Os títulos aqui providos não são limitações dos vários aspectos da descrição, os quais podem ser obtidos pela referência à especificação como um todo. Dessa maneira, os termos definidos imediatamente a seguir são mais completamente definidos por referência à especificação na sua íntegra.

[0041] Os termos “fator tecidual”, “TF”, “CD142”, “fator tecidual antígeno”, “antígeno TF” e “ antígeno CD142” são aqui usados indiferentemente e, a menos que de outra forma especificada, incluem quaisquer variações, isoformas e homólogos de espécie de fator tecidual

humano que são naturalmente expressos por células, ou são expressos em células transfectadas com o gene do fator tecidual. Em algumas modalidades, fator tecidual compreende a sequência de aminoácido encontrada no acesso ao Genbank NP\_001984.

[0042] O termo “imunoglobulina” se refere a uma classe de glicoproteínas estruturalmente relacionadas, que consiste em dois pares de cadeias de polipeptídeo, um par de cadeias de peso molecular baixo leves (L) e um par de cadeias pesadas (H), todas as quatro inter-conectadas por ligações dissulfeto. A estrutura de imunoglobulinas foi bem distinguida. Vide, por exemplo, *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2ª ed. Raven Press, N.Y. (1989)). Resumidamente, cada cadeia pesada é tipicamente compreendida de uma região variável de cadeia pesada (aqui abreviada como  $V_H$  ou VH) e uma região constante de cadeia pesada ( $C_H$  ou CH). A região constante de cadeia pesada é compreendida tipicamente de três domínios,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  e  $C_{H3}$ . As cadeias pesadas são em geral inter-conectada por meio de ligações dissulfeto na assim denominada “região de dobradiça”. Cada cadeia leve é compreendida tipicamente de uma região variável de cadeia leve (aqui abreviada como  $V_L$  ou VL) e uma região constante de cadeia leve ( $C_L$  ou CL). A região constante de cadeia leve é compreendida tipicamente de um domínio,  $C_L$ . O CL pode ser de isótipo  $\kappa$  (kappa) ou  $\lambda$  (lambda). Os termos “domínio constante” e “região constante” são aqui usados indiferentemente. A menos que de outra forma declarado, a numeração de resíduos de aminoácido na região constante é de acordo com o índice EU, da maneira descrita em Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991). Uma imunoglobulina pode derivar a partir de quaisquer dos isótipos comumente conhecidos incluindo, mas sem limitação, IgA, IgA secretória, IgG e IgM. As subclasses IgG também são bem conhecidas pelos versados na técnica e incluem, mas sem limitação, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 de humano. “Isótipo”

se refere à classe ou subclasse de anticorpo (por exemplo, IgM ou IgG1), que é codificada pelos genes de região constante de cadeia pesada.

[0043] O termo “região variável” ou “domínio variável” se refere ao domínio de uma cadeia pesada ou leve de anticorpo, que está envolvido na ligação do anticorpo ao antígeno. As regiões variáveis da cadeia pesada e cadeia leve ( $V_H$  e  $V_L$ , respectivamente) de um anticorpo natural podem ser subdivididas adicionalmente nas regiões de hipervariabilidade (ou regiões hipervariáveis, que podem ser hipervariáveis em sequência e/ou forma de alças estruturalmente definidas), também denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões de arcabouço (FRs). Os termos “regiões determinantes de complementaridade” e “CDRs”, sinônimos de “regiões hipervariáveis” ou “HVRs”, são conhecidos na técnica para se referir às sequências de aminoácidos não contíguas em regiões variáveis de anticorpo, que conferem especificidade de antígeno e/ou afinidade de ligação. Em geral, existem três CDRs em cada região variável de cadeia pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) e três CDRs em cada região variável de cadeia leve (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). “Regiões de arcabouço” e “FR” são conhecidas na técnica para se referir às porções não CDR das regiões variáveis das cadeias pesadas e leves. Em geral, existem quatro FRs em cada região variável de cadeia pesada de tamanho completo (FR-H1, FR-H2, FR-H3 e FR-H4), e quatro FRs em cada região variável de cadeia leve de tamanho completo (FR-L1, FR-L2, FR-L3 e FR-L4). Em cada  $V_H$  e  $V_L$ , três CDRs e quatro FRs são tipicamente arranjadas da terminação amino para a terminação carbóxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (*Vide também Chothia and Lesk J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)).

[0044] O termo “anticorpo” (Ab), no contexto da presente invenção, se refere a uma molécula de imunoglobulina, um fragmento de uma molécula de imunoglobulina ou um derivado de cada um dos mesmos, que apresenta a

capacidade de se ligar especificamente a um antígeno em condições fisiológicas típicas com uma meia vida de períodos de tempo significativa, tal como pelo menos cerca de 30 minutos, pelo menos cerca de 45 minutos, pelo menos cerca de uma hora (h), pelo menos cerca de duas horas, pelo menos cerca de quatro horas, pelo menos cerca de oito horas, pelo menos cerca de 12 horas (h), cerca de 24 horas ou mais, cerca de 48 horas ou mais, cerca de três, quatro, cinco, seis, sete ou mais dias, etc., ou qualquer outro período relevante funcionalmente definido (tal como um tempo suficiente para induzir, promover, melhorar e/ou modular uma resposta fisiológica associada à ligação do anticorpo ao antígeno, e/ou tempo suficiente para o anticorpo recrutar uma atividade efetora). As regiões variáveis das cadeias pesadas e leves da molécula de imunoglobulina contêm um domínio de ligação que interage com um antígeno. As regiões constantes dos anticorpos (Abs) podem mediar a ligação da imunoglobulina em tecidos ou fatores do hospedeiro, incluindo várias células do sistema imune (tais como células efetoras), e componentes do sistema complemento tal como C1q, o primeiro componente na via clássica de ativação do complemento. Um anticorpo também pode ser um anticorpo bi-específico, diacorpo, anticorpo multiespecífico ou molécula similar.

[0045] O termo “anticorpo monoclonal”, da maneira aqui usada, se refere a uma preparação de moléculas de anticorpo que são produzidas recombinantemente com uma sequência primária simples de aminoácido. Uma composição de anticorpo monoclonal exibe uma especificidade e afinidade de ligação única por um epítipo particular. Dessa maneira, o termo “humano anticorpo monoclonal” se refere a anticorpos que exibem uma especificidade de ligação simples, que exibem regiões variáveis e constantes derivadas de sequência de imunoglobulina de linhagem germinativa humana. Os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados por um hibridoma que inclui uma célula B obtida a partir de um animal não humano transgênico

ou transcromossomal, tal como um camundongo transgênico, com um genoma compreendendo um transgene de cadeia pesada e um transgene de cadeia leve de humano, fundidos à uma célula imortalizada.

[0046] Um “anticorpo isolado” se refere a um anticorpo que é substancialmente livre de outros anticorpos com diferentes especificidades antigênicas (por exemplo, um anticorpo isolado que se liga especificamente ao TF é substancialmente livre de anticorpos que se ligam especificamente aos antígenos sem ser TF). Um anticorpo isolado que se liga especificamente a TF, entretanto, pode apresentar reatividade cruzada com outros antígenos, tais como moléculas de TF de diferentes espécies. Além do mais, um anticorpo isolado pode ser substancialmente livre de outro material celular e/ou produtos químicos. Em uma modalidade, um anticorpo isolado inclui um anticorpo conjugado anexado a um outro agente (por exemplo, fármaco de molécula pequena). Em algumas modalidades, um anticorpo isolado anti-TF inclui um conjugado de um anticorpo anti-TF com um fármaco de molécula pequena (por exemplo, MMAE ou MMAF).

[0047] Um “anticorpo humano” (HuMAb) se refere a um anticorpo com regiões variáveis em que tanto as FRs quanto CDRs são derivadas de sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa de humano. Além disso, se o anticorpo contiver uma região constante, a região constante também é derivada de sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa de humano. Os anticorpos humanos da descrição podem incluir resíduos de aminoácido não codificados por sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa de humano (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese aleatória ou sítio-específica *in vitro*, ou por mutação somática *in vivo*). Entretanto, o termo “anticorpo humano”, da maneira aqui usada, não é pretendido para incluir anticorpos em que as sequências de CDR derivadas da linhagem germinativa de uma outra espécie de mamífero, tal como um camundongo, foram enxertadas em sequências de arcabouço de humano. Os

termos “anticorpo humanos” e “anticorpos completamente humanos” são usados como sinônimos.

[0048] O termo “anticorpo humanizado”, da maneira aqui usada, se refere a um anticorpo não humano geneticamente modificado, que contém domínios constantes de anticorpo humano e domínios variáveis não humanos, modificados para conter um nível elevado de homologia de sequência para domínios variáveis de humano. Isto pode ser atingido por enxerto das seis regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de anticorpos não humanos, que foram juntos o sítio de ligação de antígeno, em uma região de arcabouço do acceptor de humano homólogo (FR) (vide WO92/22653 e EP0629240). A fim de reconstituir completamente a afinidade e especificidade de ligação do anticorpo parental, a substituição dos resíduos de arcabouço do parental anticorpo (isto é, o anticorpo não humano) nas regiões de arcabouço de humano (mutações reversas) pode ser exigida. A modelagem de homologia estrutural pode auxiliar a identificar os resíduos de aminoácidos nas regiões de arcabouço, que são importantes para as propriedades de ligação do anticorpo. Assim, um anticorpo humanizado pode compreender sequências de CDR não humanas, principalmente regiões de arcabouço de humano, compreendendo opcionalmente uma ou mais mutações reversas de aminoácido na sequência de aminoácido não humana, e regiões constantes completamente humanas. Opcionalmente, modificações de aminoácido adicionais, que não são necessariamente mutações reversas, podem ser aplicadas para obter um anticorpo humanizado com características preferidas, tais como propriedades de afinidade e bioquímicas.

[0049] O termo “anticorpo quimérico”, da maneira aqui usada, se refere a um anticorpo em que a região variável é derivada de uma espécie não humana (por exemplo, derivada de roedores), e a região constante é derivada de uma espécie diferente, tal como humano. Anticorpos quiméricos podem ser gerados por engenharia de anticorpo. “Engenharia de anticorpo” é um termo

genérico usado para diferentes tipos de modificações de anticorpos, e que é um processo bem conhecido pelos versados na técnica. Em particular, um anticorpo quimérico pode ser gerado usando técnicas padrões de DNA, da maneira descrita em Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, Nova Iorque: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Assim, o anticorpo quimérico pode ser um anticorpo recombinante geneticamente ou um enzimaticamente modificado por engenharia genética. Os versados na técnica sabem como gerar um anticorpo quimérico e assim, a geração do anticorpo quimérico de acordo com a presente invenção pode ser realizada por outros métodos, além daqueles aqui descritos. Anticorpos quiméricos monoclonais para aplicações terapêuticas são desenvolvidos para reduzir imunogenicidade de anticorpo. Estes podem conter tipicamente regiões variáveis não humanas (por exemplo, de murino), que são específicas para o antígeno de interesse e domínios de cadeia pesada e leve de anticorpo constante humano. Os termos “região variável” ou “domínios variáveis”, da maneira usada no contexto de anticorpos quiméricos, se referem a uma região que compreende as CDRs e regiões de arcabouço tanto das cadeias pesadas quanto leves da imunoglobulina.

[0050] Um “anticorpo anti-antígeno” se refere a um anticorpo que se liga ao antígeno. Por exemplo, um anticorpo anti-TF é um anticorpo que se liga ao antígeno TF.

[0051] Uma “porção de ligação de antígeno” ou fragmento de ligação de antígeno”, de um anticorpo, se refere a um ou mais fragmentos de um anticorpo que mantém a capacidade de se ligar especificamente ao antígeno ligado pelo anticorpo completo. Exemplos de fragmento de anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação de antígeno) incluem, mas sem limitação, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; diacorpos; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia simples (por exemplo, scFv); e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo. A digestão

com papaína de anticorpos produz dois fragmentos de ligação de antígeno idênticos, denominados fragmentos “Fab”, cada um com um sítio de ligação ao antígeno simples e um fragmento residual “Fc”, cujo nome reflete sua capacidade de cristalizar facilmente. O tratamento com pepsina rende um fragmento  $F(ab')_2$  que apresenta dois sítios de combinação de antígeno, e ainda é capaz de se ligar de maneira cruzada ao antígeno.

[0052] “Identidade de sequência percentual (%)”, com relação a uma sequência de polipeptídeo de referência, é definido como o percentual de resíduos de aminoácido em uma sequência candidata que são idênticos aos resíduos de aminoácido na sequência de polipeptídeo de referência, após alinhar as sequências e introduzir espaços, se necessário, para atingir a identidade de sequência percentual máxima, e não considerar nenhuma das substituições conservativas como parte da identidade de sequência. O alinhamento com propósitos de determinar identidade percentual de sequência de aminoácido pode ser atingido de várias maneiras conhecidas pelos versados na técnica, por exemplo, usando software de computador publicamente disponível tal como o software BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Os versados na técnica podem determinar parâmetros apropriados para alinhar sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para atingir o alinhamento máximo em relação ao tamanho completo das sequências que são comparadas. Por exemplo, a identidade de sequência % de uma dada sequência de aminoácido A para, com ou contra uma dada sequência de aminoácido B (que pode ser alternativamente expressa como uma dada sequência de aminoácido A que apresenta ou compreende uma certa identidade de sequência % para, com ou contra uma dada sequência de aminoácido B) é calculada da maneira a seguir:

$$100 \text{ vezes a fração } X/Y$$

onde X é o número de resíduos de aminoácido pontuado como combinações idênticas pela sequência neste alinhamento de programa de A e

B, e onde Y é o número total de resíduos de aminoácido em B. Será reconhecido que, onde o tamanho da sequência de aminoácido A não for igual ao tamanho de sequência de aminoácido B, a identidade de sequência % de A para B não será igual à identidade de sequência % de B para A.

[0053] Da maneira aqui usada, os termos “ligação”, “liga” ou “liga especificamente” no contexto da ligação de um anticorpo a um antígeno pré-determinado é tipicamente uma ligação com uma afinidade que corresponde a uma  $K_D$  de cerca de  $10^{-6}$  M ou menos, por exemplo,  $10^{-7}$  M ou menos, tal como cerca de  $10^{-8}$  M ou menos, tal como cerca de  $10^{-9}$  M ou menos, cerca de  $10^{-10}$  M ou menos ou cerca de  $10^{-11}$  M ou ainda menos, quando determinada, por exemplo, por tecnologia de interferometria de BioLayer (BLI) em um instrumento Octet HTX, usando o anticorpo como o ligante e o antígeno como o analito, e em que o anticorpo se liga ao antígeno pré-determinado com uma afinidade que corresponde a uma  $K_D$  que é pelo menos dez vezes menor, tal como pelo menos 100 vezes menor, por exemplo pelo menos 1.000 vezes menor, tal como pelo menos 10.000 vezes menor, por exemplo, pelo menos 100.000 vezes menor que sua  $K_D$  de ligação a um antígeno não específico (por exemplo, BSA, caseína), sem ser o antígeno pré-determinado ou um antígeno muito relacionado. A quantidade com a qual a  $K_D$  de ligação é menor é dependente da  $K_D$  do anticorpo, de maneira tal que quando a  $K_D$  do anticorpo é muito baixa, a então a quantidade com a qual a  $K_D$  de ligação ao antígeno é menor que a  $K_D$  de ligação a um antígeno não específico pode ser pelo menos 10.000 vezes (isto é, o anticorpo é altamente específico).

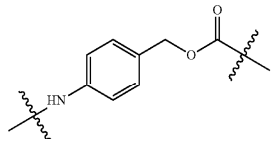
[0054] O termo “ $K_D$ ” (M), da maneira aqui usada, se refere à constante de equilíbrio de dissociação de uma interação anticorpo-antígeno particular. Afinidade, da maneira aqui usada, e  $K_D$  são inversamente relacionadas, isto significa que maior afinidade é pretendida para se referir à menor  $K_D$  e menor afinidade é pretendida para se referir à maior  $K_D$ .

[0055] O termo “ADC” se refere a um conjugado anticorpo-fármaco,

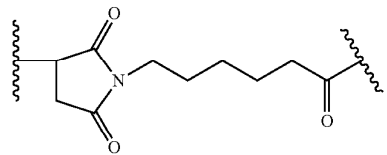
que no contexto da presente invenção se refere a um anticorpo anti-TF, que é acoplado a uma fração do fármaco (por exemplo, MMAE ou MMAF), da maneira descrita no presente pedido.

[0056] As abreviações “vc” e “val-cit” se referem ao dipeptídeo valina-citrulina.

[0057] A abreviação “PAB” se refere ao espaçador autoimolativo:



[0058] A abreviação “MC” se refere ao tensor maleimidocaproil:



[0059] O termo “Ab-MC-vc-PAB-MMAE” se refere a um anticorpo conjugado ao fármaco MMAE por meio de um ligante MC-vc-PAB.

[0060] Uma “terapia a base de platina” se refere ao tratamento com um agente a base de platina. Um “agente a base de platina” se refere a uma molécula, ou uma composição, compreendendo uma molécula que contém uma complexa coordenação compreendendo o elemento químico platina, e usado como um fármaco quimioterápico. Agentes a base de platina em geral atuam inibindo a síntese de DNA, e alguns apresentam atividade de alquilação. Agentes a base de platina incluem aqueles que estão atualmente sendo usados como parte de um regime de quimioterapia, aqueles que estão atualmente em desenvolvimento e aqueles que podem ser desenvolvidos no futuro.

[0061] Um “câncer” se refere a um grupo amplo de várias doenças distinguidas pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo. Um “câncer” ou “tecido canceroso” pode incluir um tumor. Divisão e

crescimento celular descontrolados resultam na formação de tumores malignos que invadem tecidos vizinhos, e também podem metastatizar para partes distantes do corpo através do sistema linfático ou corrente sanguínea. Após metástase, os tumores distais podem ser considerados “derivados a partir de” o tumor pré-metástase.

[0062] “Tratamento” ou “terapia” de um sujeito se refere a qualquer tipo de intervenção ou processo realizado em, ou a administração de um agente ativo a, o sujeito com o objetivo de reverter, aliviar, melhorar, inibir, retardar ou prevenir o início, progressão, desenvolvimento, gravidade ou recorrência de um sintoma, complicação, condição ou indícios bioquímicos associados a uma doença. Em algumas modalidades, a doença é câncer.

[0063] Um “sujeito” inclui qualquer animal humano ou não humano. O termo “animal não humano” inclui, mas sem limitação, vertebrados tais como primatas não humanos, ovelha, cachorros e roedores tais como camundongos, ratos e porquinhos da Índia. Em algumas modalidades, o sujeito é um humano. Os termos “sujeito”, e “paciente” e “indivíduo” são aqui usados indiferentemente.

[0064] Uma “quantidade eficiente”, ou “quantidade terapeuticamente eficiente”, ou “dosagem terapeuticamente eficiente” de um fármaco ou agente terapêutico é qualquer quantidade do fármaco que, quando usado sozinho ou em combinação com um outro agente terapêutico, protege um sujeito contra o início de uma doença ou promove a regressão da doença evidenciada por uma diminuição na gravidade dos sintomas da doença, um aumento na frequência e duração dos períodos livres da doença, ou uma prevenção de deficiência ou incapacidade em virtude do sofrimento da doença. A capacidade de um agente terapêutico em promover a regressão da doença pode ser avaliada usando uma variedade de métodos conhecidos pelos versados na técnica, tal como em sujeitos humanos durante testes clínicos, em sistemas de modelo animal previsíveis de eficiência em humanos, ou ensaiando a atividade do agente em

ensaios *in vitro*.

[0065] Uma quantidade terapeuticamente eficiente de um fármaco (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco) inclui uma “quantidade profilaticamente eficiente”, que é qualquer quantidade do fármaco que, quando administrado sozinho ou em combinação com um agente anticâncer a um sujeito em risco de desenvolver um câncer (por exemplo, um sujeito com uma condição pré-maligna), ou de sofrer uma recorrência de câncer, inibe o desenvolvimento ou recorrência do câncer. Em algumas modalidades, a quantidade profilaticamente eficiente previne o desenvolvimento ou recorrência do câncer completamente. “Inibir” o desenvolvimento ou recorrência de um câncer significa tanto diminuir a probabilidade do desenvolvimento ou recorrência do câncer, quanto prevenir o desenvolvimento ou recorrência do câncer completamente.

[0066] Da maneira aqui usada, “dose sub-terapêutica” significa uma dose de um composto terapêutico (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco), que é menor que a dose usual ou típica do composto terapêutico quando administrado sozinho para o tratamento de uma doença hiperproliferativa (por exemplo, câncer).

[0067] A título de exemplo, um “agente anticâncer” promove regressão do câncer em um sujeito. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficiente do fármaco promove regressão do câncer até o ponto de eliminar o câncer. “Promover a regressão do câncer” significa que administrar uma quantidade eficiente do fármaco, sozinho ou em combinação com um agente anticâncer, resulta em uma redução no crescimento ou tamanho do tumor, necrose do tumor, uma diminuição na gravidade de pelo menos um sintoma da doença, um aumento na frequência e duração dos períodos livres de sintoma da doença, ou uma prevenção de deficiência ou incapacidade em virtude da gravidade da doença. Além disso, os termos “eficiente” e “efetividade”, com relação a um tratamento, incluem

tanto eficiência farmacológica quanto segurança fisiológica. A eficiência farmacológica se refere à capacidade do fármaco promover a regressão do câncer no paciente. A segurança fisiológica se refere ao nível de toxicidade ou outros efeitos fisiológicos adversos no nível celular, de órgão e/ou organismo (efeitos adversos) que resultam da administração do fármaco.

[0068] “Resposta contínua” se refere ao efeito contínuo em reduzir o crescimento do tumor após finalizar um tratamento. Por exemplo, o tamanho do tumor pode permanecer sendo o mesmo ou menor, comparado ao tamanho no início da fase de administração. Em algumas modalidades, a resposta contínua apresenta uma duração que é pelo menos a mesma que a duração do tratamento, ou pelo menos 1,5, 2,0, 2,5 ou 3 vezes maior que a duração do tratamento.

[0069] Da maneira aqui usada, “resposta completa” ou “CR” se refere ao desaparecimento de todas as lesões alvo; “resposta parcial” ou “PR” se refere a pelo menos uma diminuição de 30% na soma dos maiores diâmetros (SLD) das lesões alvo, tomando como referência o linha de base SLD; e “doença estável” ou “SD” não se refere nem ao encolhimento suficiente das lesões alvo para qualificar PR, nem ao aumento suficiente para qualificar PD, tomando como referência o menor SLD desde o início do tratamento.

[0070] Da maneira aqui usada, “sobrevivência livre de progressão” ou “PFS” se refere ao tempo de duração durante e após o tratamento, tempo no qual a doença que está sendo tratada (por exemplo, câncer) não apresenta piora. Sobrevivência livre de progressão pode incluir a quantidade de vezes que pacientes experimentaram uma resposta completa ou uma resposta parcial, bem como a quantidade de vezes que pacientes experimentaram doença estável.

[0071] Da maneira aqui usada, “taxa de resposta completa” ou “ORR” se refere à soma de taxa de resposta completa (CR) e taxa de resposta parcial (PR).

[0072] Da maneira aqui usada, “sobrevivência geral” ou “OS” se refere ao percentual de indivíduos em um grupo que são prováveis de estar vivos após um período de tempo particular.

[0073] O termo “dose a base de peso”, da maneira aqui referida, significa que uma dose administrada a um paciente é calculada com base no peso do paciente. Por exemplo, quando um paciente com 60 kg de peso corporal exige 2 mg/kg de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, pode-se calcular e usar a quantidade apropriada do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco (isto é, 120 mg) por administração.

[0074] O uso do termo “dose plana”, com relação aos métodos e dosagens da descrição, significa uma dose que é administrada a um paciente sem levar em consideração o peso ou área de superfície corporal (BSA) do paciente. A dose plana não é, portanto, provida como uma dose mg/kg, mas certamente como uma quantidade absoluta do agente (por exemplo, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco). Por exemplo, uma pessoa de 60 kg e uma pessoa de 100 kg podem receber a mesma dose de um conjugado anticorpo-fármaco (por exemplo, 240 mg de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco).

[0075] O termo “farmaceuticamente aceitável” indica que a substância ou composição deve ser compatível quimicamente, e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes compreendendo uma formulação, e/ou o mamífero que é tratado com a mesma.

[0076] O termo “sal farmaceuticamente aceitável” da maneira aqui usada, se refere aos sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto da invenção. Sais exemplares incluem, mas sem limitação, sais de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato,

formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato “mesilato”, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, pamoato (isto é, 4,4'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)), sais de metal alcalino (por exemplo, sódio e potássio), sais de metal alcalino terroso (por exemplo, magnésio) e sais de amônio. Um sal farmacologicamente aceitável pode envolver a inclusão de uma outra molécula, tal como um íon acetato, um íon succinato ou outro contra-íon. O contra-íon pode ser qualquer fração orgânica ou inorgânica que estabiliza a carga no composto parental. Além disso, um sal farmacologicamente aceitável pode apresentar mais de um átomo carregado em sua estrutura. Exemplos onde átomos de carga múltipla são parte do sal farmacologicamente aceitável podem apresentar múltiplos contra-íons. Conseqüentemente, um sal farmacologicamente aceitável pode apresentar um ou mais átomos carregados, e/ou um ou mais contra-íons.

[0077] “Administração” se refere à introdução física de um agente terapêutico a um sujeito, usando quaisquer dos vários métodos e sistemas de liberação conhecidos pelos versados na técnica. As vias de administração exemplares para o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco incluem as vias de administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, intraperitoneal, espinhal ou outra parenteral, por exemplo, por injeção ou infusão (por exemplo, infusão intravenosa). O termo “administração parenteral”, da maneira aqui usada, significa modos de administração sem ser administração enteral e tópica, em geral por injeção, e inclui, sem limitação, injeção ou infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnóide, intraespinhal, epidural e intraesternal, bem como eletroporação *in vivo*. Um agente terapêutico pode ser administrado por meio de uma via não parenteral ou oralmente. Outras vias não parenterais incluem uma via de administração tópica, epidérmica ou mucosa, por exemplo,

intranasalmente, vaginalmente, retalmente, sublingualmente ou topicamente. Administração também pode ser realizada, por exemplo, uma vez, uma pluralidade de vezes, e/ou por um ou mais períodos estendidos.

[0078] Os termos “linha de base” ou “valor da uma linha de base”, usados aqui indiferentemente, podem ser referir a uma medição ou caracterização de um sintoma antes da administração da terapia (por exemplo, um conjugado anticorpo-fármaco da maneira aqui descrita), ou no início da administração da terapia. O valor da uma linha de base pode ser comparado a um valor de referência, a fim de determinar a redução ou melhoria de um sintoma de uma doença associada a TF aqui contemplada (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático e câncer de cabeça e pescoço). Os termos “referência” ou “valor de referência”, usados aqui indiferentemente podem se referir a uma medição ou caracterização de um sintoma após a administração da terapia (por exemplo, um conjugado anticorpo-fármaco da maneira aqui descrita). O valor de referência pode ser medido uma ou mais vezes durante um regime de dosagem, ou ciclo de tratamento, ou na finalização do regime de dosagem ou ciclo de tratamento. Um “valor de referência” pode ser um valor absoluto; um valor relativo; um valor que apresenta limite superior e/ou inferior; uma faixa de valores; um valor médio; um valor mediano: um valor médio; ou um valor comparado a um valor de uma linha de base.

[0079] Similarmente, um “valor da uma linha de base” pode ser um valor absoluto; um valor relativo; um valor que apresenta um limite superior e/ou inferior; uma faixa de valores; um valor médio; um valor mediano; um valor médio; ou um valor comparado a um valor de referência. O valor de referência e/ou valor da uma linha de base pode ser obtido a partir de um indivíduo, a partir de dois indivíduos diferentes ou a partir de um grupo de indivíduos (por exemplo, um grupo de dois, três, quatro, cinco ou mais indivíduos).

[0080] O termo “monoterapia”, da maneira aqui usada, significa que o conjugado do anticorpo e fármaco é o único agente anticâncer administrado ao sujeito durante o ciclo de tratamento. Outros agentes terapêuticos, entretanto, podem ser administrados ao sujeito. Por exemplo, agentes anti-inflamatórios ou outros agentes administrados a um sujeito com câncer para tratar sintomas associados ao câncer, mas não o próprio câncer subjacente, incluindo, por exemplo, inflamação, dor, perda de peso e mal-estar geral, podem ser administrados durante o período de monoterapia.

[0081] Um “efeito adverso” (AE) da maneira aqui usada é qualquer sinal desfavorável e em geral não intencional ou indesejado (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença associada ao uso de um tratamento médico. Um tratamento médico pode apresentar um ou mais AEs associados, e cada AE pode apresentar o mesmo ou nível diferente de gravidade. A referência aos métodos capazes de “alterar efeitos adversos” significa um regime de tratamento que diminui a incidência e/ou gravidade de um ou mais AEs associados com o uso de um regime de tratamento diferente.

[0082] Um “efeito adverso grave” ou “SAE”, da maneira aqui usada, é um efeito adverso que atende um dos seguintes critérios:

- É fatal ou com risco de vida (da maneira usada na definição de um efeito adverso grave, “com risco de vida” se refere a um evento no qual o paciente estava em risco de morrer no momento do evento; não se refere a um evento que hipoteticamente pode ter causado a morte se tiver sido mais grave.

[0083] • Resulta na deficiência/incapacidade persistente ou significativa

- Constitui uma anomalia congênita/deficiência de nascimento

- É significativo do ponto de vista médico, isto é, definido como um evento que coloca o paciente em perigo, ou pode exigir intervenção médica ou cirúrgica para prevenir um dos resultados listados acima. O

juízo médico e científico deve ser realizado na decisão se um AE é “importante do ponto de vista médico”.

[0084] • Exige paciente internado ou prolongamento de hospitalização existente, excluindo o seguinte: 1) tratamento de rotina ou monitoramento da doença subjacente, não associado a qualquer deterioração na condição, 2) tratamento eletivo ou pré-planejado para uma condição pré-existente, que é não relacionada à indicação em estudo, e não piorou desde a assinatura do consentimento informado e razões sociais e cuidados temporários, na ausência de qualquer deterioração da condição geral do paciente.

[0085] O uso de alternativa (por exemplo, “ou”) pode ser entendido para significar uma, ambas ou qualquer combinação das alternativas. Da maneira aqui usada, os artigos indefinidos “um” ou “uma” podem ser entendidos para se referir a “um ou mais” de qualquer componente citado ou enumerado.

[0086] Os termos “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” se refere a um valor ou composição que está dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor particular ou composição, da maneira determinada pelos versados na técnica, que dependerá em parte em como o valor ou composição é medido ou determinado, isto é, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” pode significar em 1 ou mais de 1 desvio padrão para a prática da técnica. Alternativamente, “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” pode significar uma faixa de até 20%. Além disso, particularmente com relação aos sistemas ou processos biológicos, os termos podem significar até uma ordem de magnitude ou até 5 vezes de um valor. Quando valores particulares ou composições são providos no pedido e reivindicações, a menos que de outra forma declarada, o significado de “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” pode ser considerado dentro de uma faixa de erro aceitável para este valor ou composição particular.

[0087] Os termos “uma vez a cada semana”, “uma vez a cada duas semanas”, ou quaisquer outros termos de intervalo de dosagem similar, da maneira aqui usada, significam números aproximados. “Uma vez por semana” pode incluir a cada sete dias  $\pm$  um dia, isto é, cada seis dias a cada oito dias. “Uma vez a cada duas semanas” pode incluir cada quatorze dias  $\pm$  dois dias, isto é, cada doze dias a cada dezesseis dias. “Uma vez a cada três semanas” pode incluir cada vinte e um dias  $\pm$  três dias, isto é, cada dezoito dias a cada vinte e quatro dias. Aproximações similares se aplicam, por exemplo, em uma vez a cada quatro semanas, uma vez a cada cinco semanas, uma vez a cada seis semanas e uma vez a cada doze semanas. Em algumas modalidades, um intervalo de dosagem de uma vez a cada seis semanas, ou uma vez a cada doze semanas significa que a primeira dose pode ser administrada qualquer dia na primeira semana, e a seguir a próxima dose pode ser administrada qualquer dia na sexta ou décima segunda semana, respectivamente. Em outras modalidades, um intervalo de dosagem de uma vez a cada seis semanas ou uma vez a cada doze semanas significa que a primeira dose é administrada em um dia particular da primeira semana (por exemplo, segunda) e a seguir a próxima dose é administrada no mesmo dia da sexta ou décima segunda semanas (isto é, segunda), respectivamente.

[0088] Da maneira aqui descrita, qualquer faixa de concentração, faixa percentual, faixa de razão ou faixa inteira deve ser entendida para incluir o valor de qualquer número inteiro na faixa citada e, quando apropriado, frações da mesma (tal como um décimo e um centésimo de um número inteiro), a menos que de outra forma indicada.

[0089] Vários aspectos da descrição são descritos em detalhes adicionais nas subseções a seguir.

## **II. CONJUGADOS ANTICORPO-FÁRMACO**

[0090] A presente invenção provê um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco que se liga ao TF para uso no tratamento de câncer colorretal, câncer

de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata em um sujeito, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo. Em algumas modalidades, o câncer é câncer colorretal. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas modalidades, o câncer é câncer pancreático. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de cabeça e pescoço. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer é câncer endometrial. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de próstata. Em algumas modalidades, o câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o sujeito apresentou recidiva, recorrência e/ou câncer metastático colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata.

#### *A. Anticorpo anti-TF*

[0091] Em geral, anticorpos anti-TF da descrição se ligam ao TF, por exemplo, TF de humano, e exercem efeitos citostáticos e citotóxicos em células malignas, tais como células de câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata. Anticorpos anti-TF da descrição são preferivelmente monoclonais e podem ser anticorpos multiespecíficos, de humano, humanizados ou quiméricos, anticorpos de cadeia simples, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão de Fab e fragmentos de ligação

de TF de qualquer dos anteriores. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-TF da descrição se ligam especificamente ao TF. A molécula de imunoglobulinas da descrição pode ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), classe (por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) ou subclasse de molécula de imunoglobulina.

[0092] Em certas modalidades da descrição, os anticorpos anti-TF são fragmentos de ligação de antígeno (por exemplo, fragmentos de ligação de antígeno humano) da maneira aqui descrita e incluem, mas sem limitação, Fab, Fab' e F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fvs de cadeia simples (scFv), anticorpos de cadeia simples, Fvs ligados a dissulfeto (sdFv), e fragmentos compreendendo tanto um domínio V<sub>L</sub> quanto V<sub>H</sub>. Fragmentos de ligação de antígeno, incluindo anticorpos de cadeia simples, podem compreender a(s) região(s) variável(s) sozinha(s) ou em combinação com a totalidade ou uma porção dos seguintes: região de dobradiça, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. São também incluídos na presente descrição fragmentos de ligação de antígeno compreendendo qualquer combinação de região(s) variável(s) com uma região de dobradiça, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-TF ou fragmentos de ligação de antígeno do mesmo são de humano, murino (por exemplo, camundongo e rato), burro, ovelha, coelho, cabra, porquinho da Índia, camelídeo, cavalo ou galinha.

[0093] Os anticorpos anti-TF da presente descrição podem ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos ou de maior multiespecificidade. Anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para diferentes epítopos de TF, ou podem ser específicos tanto para TF bem como para uma proteína heteróloga. *Vide*, por exemplo, publicações PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69; patentes U.S. 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

[0094] Anticorpos anti-TF da presente descrição podem ser descritos

ou especificados em termos das CDRs particulares que compreendem. Os limites precisos de sequência de aminoácido de uma dada CDR ou FR podem ser facilmente determinados usando quaisquer dos inúmeros esquemas bem conhecidos, incluindo aqueles descritos por Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeração “Kabat”); Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948 (esquema de numeração “Chothia”); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” *J. Mol. Biol.* 262, 732-745.” (esquema de numeração “Contact”); Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” *Dev Comp Immunol*, 2003 Jan;27(1):55-77 (esquema de numeração “IMGT”); Honegger A e Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” *J Mol Biol*, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (esquema de numeração “Aho”); e Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” *PNAS*, 1989, 86(23):9268-9272, (esquema de numeração “AbM”). Os limites de uma dada CDR podem variar dependendo do esquema usado para identificação. Em algumas modalidades, uma “CDR” ou “região determinante de complementaridade”, ou CRDs específicas individuais (por exemplo, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), de um dado anticorpo ou região do mesmo (por exemplo, região variável do mesmo) podem ser entendidas para incluir uma CDR (ou a específica) definida por quaisquer dos esquemas anteriormente mencionados. Por exemplo, onde afirma-se que uma CDR particular (por exemplo, uma CDR-H3) contém a sequência de aminoácido de uma CDR correspondente em uma dada sequência de aminoácido de região V<sub>H</sub> ou V<sub>L</sub>, entende-se que uma CDR como esta apresenta uma sequência da CDR correspondente (por exemplo, CDR-H3) na região variável, da maneira definida por quaisquer dos esquemas

anteriormente mencionados. O esquema para identificação de uma CDR particular ou CDRs pode ser específico, tal como a CDR definida pelo método de Kabat, Chothia, AbM ou IMGT.

[0095] As sequências de CDR aqui providas são de acordo com o esquema de numeração IMGT, da maneira descrita em Lefranc, M. P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27, 55-77.

[0096] Em certas modalidades anticorpos da descrição compreendem uma ou mais CDRs do anticorpo 011. *Vide* WO 2011/157741 e WO 2010/066803. A descrição inclui um anticorpo ou derivado do mesmo compreendendo um domínio variável de cadeia pesada ou leve, o dito domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, em o dito conjunto de CDRs é de anticorpo monoclonal 011, e (b) um conjunto de quatro regiões de arcabouço, em o dito conjunto de regiões de arcabouço difere do conjunto de regiões de arcabouço em anticorpo monoclonal 011, e em que o dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga ao TF. Em algumas modalidades, o dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga especificamente ao TF. Em certas modalidades, o anticorpo anti-TF é 011. O anticorpo 011 é também conhecido como tisotumabe.

[0097] Em um aspecto, anticorpos anti-TF que competem com a ligação de tisotumabe ao TF são também aqui providos. Anticorpos anti-TF que se ligam ao mesmo epítopo como tisotumabe também são aqui providos.

[0098] Em um aspecto, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 das sequências de CDR de tisotumabe.

[0099] Em um aspecto, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende (i) CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2 e (iii) CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e/ou

em que a região variável de cadeia leve compreende (i) CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5 e (iii) CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6.

[00100] Um anticorpo anti-TF aqui descrito pode compreender qualquer sequência de domínio variável de arcabouço adequado, desde que o anticorpo mantenha a capacidade de se ligar ao TF (por exemplo, TF humano). Da maneira aqui usada, regiões de arcabouço de cadeia pesada são determinadas “HC-FR1-FR4”, e regiões de arcabouço de cadeia leve são determinadas “LC-FR1-FR4”. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência de arcabouço do domínio variável de cadeia pesada de SEQ ID NO:9, 10, 11 e 12 (HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 e HC-FR4, respectivamente). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência de arcabouço de domínio variável de cadeia leve de SEQ ID NO:13, 14, 15 e 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 e LC-FR4, respectivamente).

[00101] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, o domínio variável de cadeia pesada compreende a sequência de aminoácido de EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGDYTYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7), e o domínio variável de cadeia leve compreende a sequência de aminoácido de DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[00102] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências de CRD de cadeia pesada compreendem o seguinte:

- a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1));
- b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)); e

c) CDR-H3 (ARSPWGYYLDS (SEQ ID NO:3)).

[00103] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências FR de cadeia pesada compreendem o seguinte:

a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));

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

c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); e

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

[00104] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências CDR de cadeia leve compreendem o seguinte:

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

b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)); e

c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)).

[00105] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências FR de cadeia leve compreendem o seguinte:

a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRAS (SEQ ID NO:13));

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

c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); e

d) LC-FR4 (FGQGKLEIK (SEQ ID NO:16)).

[00106] Em algumas modalidades, é aqui provido um anticorpo anti-TF que se liga ao TF (por exemplo, humano TF), em que o anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que o anticorpo compreende:

(a) cadeia pesada domínio variável compreendendo:

(1) uma HC-FR1 compreendendo a sequência de aminoácido

de SEQ ID NO:9;

(2) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(3) uma HC-FR2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:10;

(4) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2;

(5) uma HC-FR3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:11;

(6) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

(7) uma HC-FR4 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:12,

e/ou

(b) um domínio variável de cadeia leve compreendendo:

(1) um LC-FR1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:13;

(2) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(3) uma LC-FR2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:14;

(4) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5;

(5) uma LC-FR3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:15;

(6) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6; e

(7) uma LC-FR4 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:16.

[00107] Em um aspecto, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, ou compreendendo um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em um aspecto, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e compreendendo um domínio variável de cadeia leve que compreende a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

[00108] Em algumas modalidades, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácido com pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7 contém substituições (por exemplo, substituições conservativas), inserções ou eliminações com relação à sequência de referência e mantém a capacidade de se ligar a um TF (por exemplo, TF de humano). Em certas modalidades, um total de 1 a 10 aminoácidos foram substituídos, inseridos e/ou eliminados em SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, substituições, inserções ou eliminações (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos) ocorrem em regiões fora das CDRs (isto é, nas FRs). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência de domínio variável de cadeia pesada de SEQ ID NO:7, incluindo modificações pós-traducionais desta sequência. Em uma modalidade particular, o domínio variável de cadeia pesada compreende uma, duas ou três CDRs selecionadas de: (a) CDR-H1 compreendendo a sequência

de aminoácido de SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2 e (c) CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3.

[00109] Em algumas modalidades, é aqui provido um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácido com pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido com pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8 contém substituições (por exemplo, substituições conservativas), inserções ou eliminações com relação à sequência de referência e mantém a capacidade de se ligar a um TF (por exemplo, TF de humano). Em certas modalidades, um total de 1 a 10 aminoácidos foram substituídos, inseridos e/ou eliminados em SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, substituições, inserções ou eliminações (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos) ocorrem em regiões fora das CDRs (isto é, nas FRs). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência do domínio variável de cadeia leve de SEQ ID NO:8, incluindo modificações pós-traducionais desta sequência. Em uma modalidade particular, o domínio variável de cadeia leve compreende uma, duas ou três CDRs selecionadas de: (a) CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5 e (c) CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6.

[00110] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende um domínio variável de cadeia pesada como em qualquer das modalidades providas anteriormente, e um domínio variável de cadeia leve como em

qualquer das modalidades providas anteriormente. Em uma modalidade, o anticorpo compreende a sequência de domínio variável de cadeia pesada de SEQ ID NO:7, e a sequência de domínio variável de cadeia leve de SEQ ID NO:8, incluindo modificações pós-traducionais daquelas sequências.

[00111] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco compreende: i) uma cadeia pesada CDR1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, uma cadeia pesada CDR2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2, uma cadeia pesada CDR3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 3; e ii) uma cadeia leve CDR1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 4, uma cadeia leve CDR2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 5 e uma cadeia leve CDR3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 6.

[00112] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco compreende: i) uma sequência de aminoácido com pelo menos 85% de identidade de sequência a uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 7, e ii) uma sequência de aminoácido com pelo menos 85% de identidade de sequência a uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 8.

[00113] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é um anticorpo monoclonal.

[00114] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é tisetumabe, que é também conhecido como anticorpo 011 da maneira descrita em WO 2011/157741 e WO 2010/066803.

[00115] Anticorpos anti-TF da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de sua afinidade de ligação com TF (por exemplo, TF de humano). Afinidades de ligação preferidas incluem aquelas com uma constante de dissociação, ou  $K_d$ , menor que  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,

$5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M ou  $10^{-15}$  M.

[00116] Existem cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, com cadeia pesadas denominada  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  e  $\mu$ , respectivamente. As classes  $\gamma$  e  $\alpha$  são divididas adicionalmente em subclasses, por exemplo, humanos expressam as seguintes subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Anticorpos IgG1 podem existir em múltiplas variações polimórficas denominadas alótípos (revisados em Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Edição 4 1-7), qualquer um dos quais são adequados para uso em algumas das modalidades aqui. Variações alotípicas comuns em populações de humano são aquelas designada pelas letras a, f, n, z, ou combinações das mesmas. Em quaisquer das modalidades aqui, o anticorpo pode compreender uma região Fc de cadeia pesada compreendendo uma região Fc de IgG de humano. Em modalidades adicionais, a região Fc de IgG de humano compreende um IgG1 de humano.

[00117] Os anticorpos também incluem derivados que são modificados, isto é, pela anexação covalente de qualquer tipo de molécula ao anticorpo, de maneira tal que anexação covalente não previna o anticorpo de se ligar ao TF ou de exercer um efeito citostática ou citotóxica em células HD. Por exemplo, mas não a título de limitação, os derivados de anticorpo incluem anticorpos que foram modificados, por exemplo, por glicosilação, acetilação, PEGuilação, fosfilação, amidação, derivação por grupos de proteção/bloqueio conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligante celular ou outra proteína, etc. Quaisquer das numerosas modificações químicas podem ser realizadas por técnicas conhecidas, incluindo, mas sem limitação, clivagem específica, acetilação, formilação, síntese metabólica de tunicamicina, etc. Adicionalmente, o derivado pode conter um ou mais

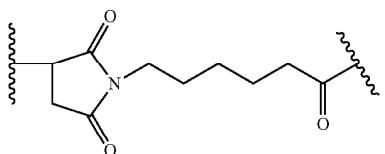
aminoácidos não clássicos.

*B. Estrutura do Conjugado Anticorpo-Fármaco*

[00118] Em alguns aspectos, os conjugados anticorpo anti-TF-fármaco aqui descritos compreendem um ligante entre um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, e um fármaco citostático ou citotóxico. Em algumas modalidades, o ligante é um ligante não clivável. Em algumas modalidades, o ligante é um ligante clivável.

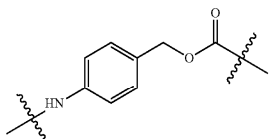
[00119] Em algumas modalidades, o ligante é um ligante de peptídeo clivável compreendendo maleimido caproil (MC), o dipeptídeo valina-citrulina (vc) e p-aminobenzilcarbamato (PAB). Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo clivável apresenta a fórmula: MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



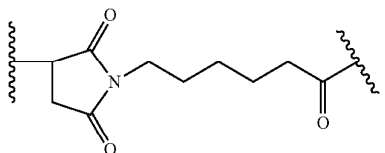
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00120] Em algumas modalidades, o ligante é um ligante de peptídeo clivável compreendendo maleimido caproil (MC). Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo clivável apresenta a fórmula: MC-, em que:

a) MC é:

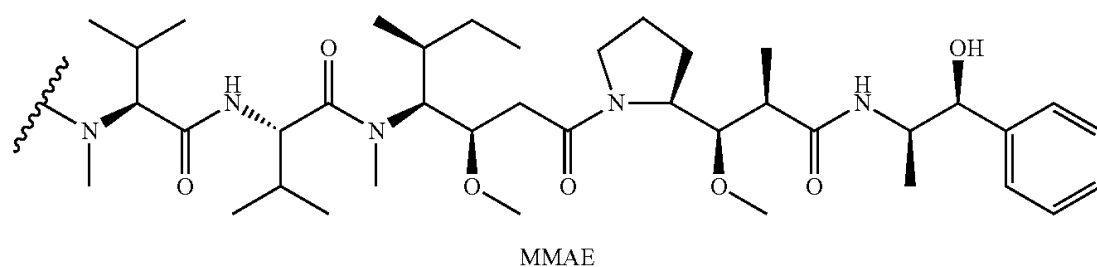


[00121] Em algumas modalidades, o ligante é anexado aos resíduos de sulfidril do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo obtido por redução parcial ou completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o ligante é anexado aos resíduos de sulfidril do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo obtidos por redução parcial do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o ligante é anexado aos resíduos de sulfidril do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, obtido por redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00122] Em alguns aspectos, os conjugados anticorpo anti-TF-fármaco aqui descritos compreendem um ligante, da maneira aqui descrita, entre um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, e um fármaco citostático ou citotóxico. Auristatinas mostraram interferir com a dinâmica de microtúbulos, hidrólise de GTP e divisão nuclear e celular (Vide Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) e apresentam atividade anticâncer (Vide patente U.S. 5663149) e antifúngica (Vide Pettit *et al.*, (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965. Por exemplo, auristatina E pode ser reagida com ácido para-acetil benzóico ou ácido benzoilvalérico para produzir AEB e AEVB, respectivamente. Outros derivados de auristatina típicos incluem AFP, MMAF (monometil auristatina F) e MMAE (monometil auristatina E). Auristatinas adequadas e análogos de auristatina, derivados e pro-fármacos, bem como ligantees adequados para conjugação de auristatinas com Abs, são descritos em, por exemplo, patentes U.S. 5.635.483, 5.780.588

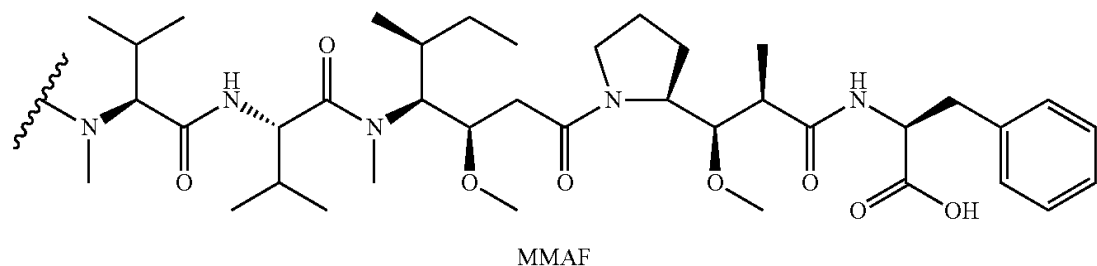
e 6.214.345 e em publicações de pedido de patente internacional WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 e WO205082023. Em algumas modalidades dos conjugados anticorpo anti-TF-fármaco aqui descritos, o fármaco citostático ou citotóxico é uma auristatina ou um análogo funcional do mesmo (por exemplo, peptídeo funcional do mesmo) ou um derivado funcional do mesmo. Em algumas modalidades, a auristatina é uma monometil auristatina ou um análogo funcional do mesmo (por exemplo, peptídeo funcional do mesmo) ou um derivado funcional do mesmo.

[00123] Em uma modalidade, a auristatina é monometil auristatina E (MMAE):



em que a linha ondulada indica o sítio de anexação para o ligante.

[00124] Em uma modalidade, a auristatina é monometil auristatina F (MMAF):



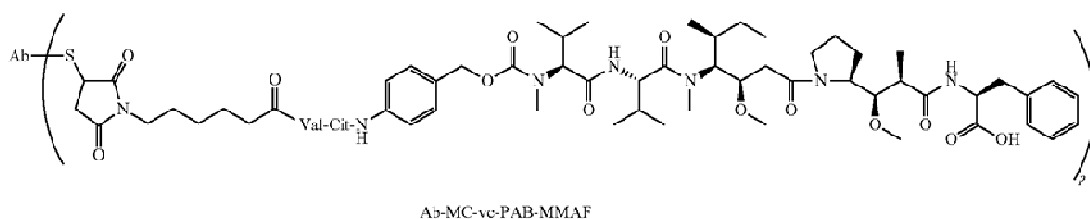
em que a linha ondulada indica o sítio de anexação para o ligante.

[00125] Em uma modalidade, o ligante de peptídeo clivável apresenta a

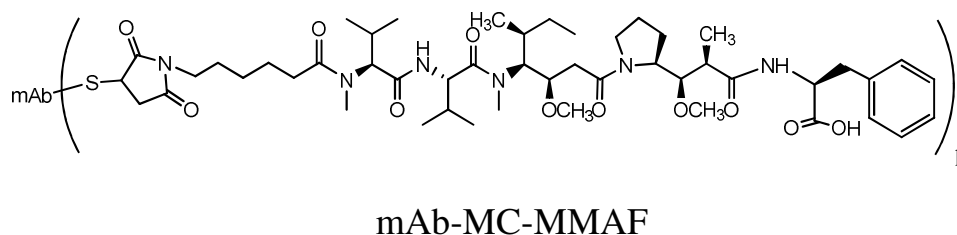


pesada, combinados com a carga de fármaco atribuída para cada pico, é usado para calcular a média ponderada razão fármaco para anticorpo. Vide Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[00126] Em uma modalidade, o ligante de peptídeo clivável apresenta a fórmula: MC-vc-PAB- e é anexado ao MMAF. O ligante-auristatina resultante, MC-vc-PAB-MMAF, também é designado vcMMAF. Em uma outra modalidade, um ligante não clivável MC é anexado ao MMAF. O ligante-auristatina MC-MMAF resultante também é designado mcMMAF. Tanto as frações do ligante do fármaco vcMMAF e mcMMAF quanto métodos de conjugação são descritos em WO2005081711 e US7498298. Quando vcMMAF ou mcMMAF é anexado a um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, a estrutura resultante é:



ou



em que  $p$  indica um número de 1 a 8, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, por exemplo,  $p$  pode ser de 3-5, S representa um resíduo de sulfidril do anticorpo anti-TF, e Ab ou mAb designa um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo da maneira aqui descrita. Em uma modalidade, o valor médio de  $p$  em uma população de conjugados

anticorpo-fármaco é cerca de 4. Em algumas modalidades,  $p$  é medido por cromatografia de interação hidrofóbica (HIC), por exemplo, determinando espécies carregadas por fármaco com base na hidrofobicidade crescente com a forma menos hidrofóbica, não conjugada que elui primeiro, e a forma do fármaco-8 mais hidrofóbica que elui por último com o percentual de área de um pico que representa a distribuição relativa do espécie de conjugado anticorpo-fármaco carregado com fármaco particular. Vide Ouyang, J., 2013, Conjugados anticorpo-fármaco, Métodos em Molecular Biology (Methods and Protocols). Em algumas modalidades,  $p$  é medido por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP-HPLC), por exemplo, realizando primeiro uma reação de redução para dissociar completamente as cadeias pesadas e leves do ADC, separando assim as cadeias pesadas e leves e suas formas carregadas de fármaco correspondentes em uma coluna de RP, onde o pico percentual é a partir da integração dos picos de cadeia leve e cadeia pesada, combinados com a carga de fármaco atribuída para cada pico, é usado para calcular a média ponderada razão fármaco para anticorpo. Vide Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

[00127] Em uma modalidade, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina.

### *C. Ácidos Nucleicos, Células Hospedeiras e Métodos para Produção*

[00128] Em alguns aspectos, são também aqui providos ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo da maneira aqui descrita. São aqui providos adicionalmente vetores compreendendo os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita. São aqui providas adicionalmente células hospedeiras que expressam os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita. São

aqui providas adicionalmente células hospedeiras compreendendo os vetores compreendendo os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita. Métodos para produzir um anticorpo anti-TF, ligante e conjugado anticorpo anti-TF-fármaco são descritos na patente U.S. 9.168.314.

[00129] Os anticorpos anti-TF aqui descritos podem ser preparados por técnicas recombinantes bem conhecidas usando sistemas de vetor de expressão e células hospedeiras bem conhecidos. Em uma modalidade, os anticorpos são preparados em uma célula CHO usando o sistema de vetor de expressão GS da maneira descrita em De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, patente U.S. 5.981.216, WO 87/04462, EP323997, patente U.S. 5.591.639, patente U.S. 5.658.759, EP338841, patente U.S. 5.879.936 e patente U.S. 5.891.693.

[00130] Após isolar e purificar os anticorpos anti-TF do meio celular usando técnicas bem conhecidas na tecnologia, os mesmos são conjugados com uma auristatina por meio de um ligante, da maneira descrita em patente U.S. 9.168.314.

[00131] Anticorpos monoclonais anti-TF aqui descritos, por exemplo, podem ser produzidos pelo método de hibridoma, descrito primeiro por Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), ou podem ser produzidos por métodos de DNA recombinante. Anticorpos monoclonais também podem ser isolados a partir de bibliotecas de anticorpo de fago usando as técnicas descritas, por exemplo, em Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991) e Marks *et al.*, *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991). Anticorpos monoclonais podem ser obtidos de qualquer fonte adequada. Assim, por exemplo, anticorpos monoclonais podem ser obtidos de hibridomas preparados a partir de células B esplênicas de murino obtidas de camundongos imunizados com um antígeno de interesse, por exemplo, na forma de células que expressam o antígeno na superfície, ou um ácido nucleico que codifica um antígeno de

interesse. Anticorpos monoclonais também podem ser obtidos de hibridomas derivados de células que expressam anticorpo de humanos ou mamíferos não humanos imunizados, tais como ratos, cachorros, primatas, etc.

[00132] Em uma modalidade, o anticorpo (por exemplo, anticorpo anti-TF) da invenção é um anticorpo humano. Anticorpos monoclonais humanos direcionados contra TF podem ser gerados usando camundongos transgênicos ou transcromossômicos que carregam partes do sistema imune de humano, sem ser o sistema de camundongo. Tais camundongos transgênicos e transcromossômicos incluem camundongos referidos aqui como camundongos HuMAb e camundongos KM, respectivamente, e são coletivamente referidos aqui como “camundongos transgênicos”.

[00133] O camundongo HuMAb contém um minilocus de gene de imunoglobulina humana que codifica sequências de imunoglobulina de cadeia pesada ( $\mu$  e  $\gamma$ ) e leve  $\kappa$  humanas não rearranjadas, junto com mutações alvejadas que inativam os loci de cadeia  $\mu$  e  $\kappa$  endógena (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Dessa maneira, os camundongos exibem expressão reduzida de IgM ou  $\kappa$  de camundongo e, em resposta à imunização, os transgenes de cadeia pesada e leve de humano introduzidos passam por alteração de classe e mutação somática para gerar anticorpos monoclonais IgG, $\kappa$  de humano de alta afinidade (Lonberg, N. *et al.* (1994), supra; revisado em Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. e Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995) e Harding, F. e Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). A preparação de camundongos HuMAb é descrita em detalhes em Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon et al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Vide também patente U.S. 5.545.806, patente U.S. 5.569.825, patente U.S.

5.625.126, patente U.S. 5.633.425, patente U.S. 5.789.650, patente U.S. 5.877.397, patente U.S. 5.661.016, patente U.S. 5.814.318, patente U.S. 5.874.299, patente U.S. 5.770.429, patente U.S. 5.545.807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 e WO 01/09187.

[00134] Os camundongos HCo7 apresentam uma interrupção JKD em seus genes endógenos de cadeia leve (kappa) (da maneira descrita em Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), uma interrupção CMD em seus genes de cadeia pesada endógenos (da maneira descrita no exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene de cadeia leve kappa humano KCo5 (da maneira descrita em Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)), e um transgene de cadeia pesada de humano HCo7 (da maneira descrita na patente U.S. 5.770.429).

[00135] Os camundongos HCo12 apresentam uma interrupção JKD em seus genes endógenos de cadeia leve (kappa) (da maneira descrita em Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), uma interrupção CMD em seus genes de cadeia pesada endógenos (da maneira descrita no exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene de cadeia leve de humano KCo5 (da maneira descrita em Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)), e um transgene de cadeia pesada de humano HCo12 (da maneira descrita no exemplo 2 de WO 01/14424).

[00136] A cepa de camundongo transgênico HCo17 (vide também U.S. 2010/0077497) foi gerada por coinjeção da inserção de 80 kb de pHC2 (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), a inserção de Kb de pVX6 e um fragmento de cromossomo artificial de levedura de 460 kb do cromossomo yIgH24. Esta linhagem foi determinada (HCo17) 25950. A linhagem (HCo17) 25950 foi então reproduzida com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrita no exemplo 1 d publicação PCT WO 01109187), a mutação JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J.* 12:811-820) e o (KC05) transgene 9272 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-

851). Os camundongos resultantes expressam transgenes de cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina humana, em um homozigoto de fundo para interrupção dos loci de cadeia pesada e leve kappa de camundongo endógeno.

[00137] A cepa de camundongo transgênico HCo20 é o resultado de uma coinjeção de transgene pHC2 de cadeia pesada de minilocus 30, o YAC yIgH10 contendo a região variável (Vh) da linhagem germinativa e o construto pVx6 do minilocus (descritos em WO09097006). A linhagem (HCo20) foi então reproduzida com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrita no exemplo 1 da publicação PCT WO 01/09187), a mutação JKD (Chen *et al.* (1993) *EMBO J.* 12:811-820) e o trans gene (KCO5) 9272 (Fishwild et al). (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Os camundongos resultantes expressam 10 transgenes de cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina humana, em um fundo homozigoto, para interrupção dos loci de cadeia pesada e leve kappa de camundongo endógeno.

[00138] A fim de gerar camundongos HuMab com os efeitos salutares da cepa Balb/c, os camundongos HuMab foram cruzados com camundongos KCO05 [MIK] (Balb), que foram gerados por retrocruzamento com a cepa KCO5 (da maneira descrita em Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851), com os camundongos Balb/c tipo selvagem, para gerar camundongos da maneira descrita em WO09097006. Usando este cruzamento, híbridos de Balb/c foram criados para cepas HCo12, HCo17 e HCo20.

[00139] Na cepa de camundongo, o gene de cadeia leve kappa de camundongo endógeno foi interrompido homozigotamente, da maneira descrita em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820 (1993), e o gene de cadeia pesada de camundongo endógeno foi interrompido homozigotamente, da maneira descrita no exemplo 1 de WO 01/09187. Esta cepa de camundongo carrega um transgene de cadeia leve kappa de humano, KCo5, da maneira descrita em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Esta

cepa de camundongo também carrega um transcromossomo humano de cadeia pesada, composto de fragmento hCF do cromossomo 14 (SC20), da maneira descrita em WO 02/43478.

[00140] Esplenócitos destes camundongos transgênicos podem ser usados para gerar hibridomas que secretam anticorpos monoclonais humanos, de acordo com técnicas bem conhecidas, anticorpos monoclonais ou policlonais de humano anticorpos da presente invenção, ou anticorpos da presente invenção que se originam de outras espécies também podem ser gerados transgênicamente por meio da geração de um outro mamífero não humano ou planta, que é transgênico para as sequências de interesse de cadeia pesada e leve de imunoglobulina, e produção do anticorpo em uma forma recuperável do mesmo. Em conexão com a produção transgênica em mamíferos, anticorpos podem ser produzidos em, e recuperados de, o leite de cabras, vacas ou outros mamíferos. Vide, por exemplo, patente U.S. 5.827.690, patente U.S. 5.756.687, patente U.S. 5.750.172 e patente U.S. 5.741.957.

[00141] Adicionalmente, anticorpos humanos da presente invenção, ou anticorpos da presente invenção de outras espécies, podem ser gerados por meio de tecnologias de tipo exibição incluindo, sem limitação, exibição de fago, exibição retroviral, exibição ribossomal e outras técnicas, usando técnicas bem conhecidas na tecnologia, e as moléculas resultantes podem ser submetidas à maturação adicional, tal como maturação por afinidade, como tais técnicas são bem conhecidas na tecnologia (Vide, por exemplo, Hoogenboom *et al.*, *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (exibição de fago), Vaughan *et al.*, *Nature Biotech.* 14:309 (1996) (exibição de fago), Hanes and Pluthau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (exibição ribossomal), Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (exibição de fago), Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla *et al.*, *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel *et al.*, *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom *et al.*, *Immunol.*

*Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84 (1992) e patente U.S. 5.733.743). Se tecnologias de exibição forem utilizadas para produzir anticorpos que não são humanos, tais anticorpos podem ser humanizados.

### **III. MÉTODOS PARA TRATAMENTO**

[00142] A invenção provê métodos para tratar câncer em um sujeito com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco aqui descrito, em que o câncer é câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe vedotina. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00143] Em um outro aspecto, a presente invenção provê um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para uso no tratamento de câncer, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo, e em que o câncer é câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe vedotina. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00144] Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado em relação ao câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito não respondeu ao tratamento (por exemplo, o sujeito experimentou progressão da doença durante o tratamento). Em algumas modalidades, o sujeito teve recidiva após o tratamento. Em algumas

modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença após o tratamento. Em algumas modalidades, o tratamento administrado previamente ao sujeito não foi um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, da maneira aqui descrita.

#### *A. Câncer colorretal*

[00145] Câncer colorretal é a terceira principal causa de mortes relacionadas a câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos. Embora as taxas de mortalidade de câncer colorretal tenham declinado progressivamente em anos recentes (caindo uma estimativa de 4% por ano entre 2008 e 2011), devido em parte às melhores taxas de triagem para detecção inicial, a sobrevida de 5 anos para pacientes com câncer metastático colorretal é apenas 21%.

[00146] Melhorias foram realizadas na terapia sistêmica para câncer colorretal não operável, desde os dias que fluorouracil foi o único agente ativo, mas testes clínicos ainda são recomendados para pacientes quando terapias convencionais ou combinações falham. Embora terapias sistêmicas tenham produzido melhorias significativas em OS, PFS e taxa de resposta para pacientes com câncer colorretal, este benefício é mais acentuado com regimes contendo irinotecano, oxaliplatina em combinação com 5-FU e agentes biológicos. Recentemente, imunoterapia – pembrolizumabe e nivolumabe – emergiram como uma nova opção para tratamento de pacientes que apresentam tumores com um nível elevado de instabilidade de microssatélite (MSI-H), ou que são deficientes em enzimas de reparo de incompatibilidade de DNA, mas apenas 3,5 a 6,5% de cânceres colorretais em estágio IV estão neste subgrupo.

[00147] A abordagem à terapia subsequente é variável e pode incluir quimioterapia de manutenção, ou uma alteração por um regime completamente diferente, em decorrência da progressão da doença ou intolerância ao regime inicial. Para pacientes com câncer metastático colorretal, o modelo de “linhagens” distintas de quimioterapia (em que

regimes contendo fármacos sem resistência cruzada são cada qual usados em sucessão, até a progressão da doença) deve ser abandonado em favor de uma abordagem de “cuidado contínuo” (Goldberg RM et al., 2007, *Oncologist* 12(1): 38-50).

[00148] A invenção provê métodos para tratar câncer colorretal em um sujeito com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer colorretal em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer colorretal. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer colorretal. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer colorretal. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o câncer colorretal é não operável. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com fluorpirimidina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com oxaliplatina. Em algumas modalidades, o sujeito

foi previamente tratado com irinotecano. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com bevacizumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com cetuximabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com panitumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA, e/ou VTCN1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1 e/ou CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em nivolumabe (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 ou MK-34775), pembrolizumabe (KEYTRUDA®, MK-3475), pidilizumabe (CT-011) e cemiplimabe (REGN2810). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em atezolizumabe (TECENTRIQ®, MPDL3280A), avelumabe (BAVENCIO®), durvalumabe e BMS-936559. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em ipilimumabe e tremelimumabe. Em algumas modalidades, o câncer colorretal é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer

em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer colorretal é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00149] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer colorretal do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer colorretal do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

#### *B. Câncer de Pulmão de Célula Não Pequena*

[00150] Câncer de pulmão permanece a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos. Tratamentos com intenção curativa para pacientes com doença em estágio inicial incluem cirurgia, quimioterapia, terapia de

radiação ou uma abordagem de modalidade combinada. Câncer de pulmão passa tipicamente por transição epitelial-mesenquimal com propagação metastática precoce. Os sintomas são muitas vezes difíceis para os pacientes reconhecerem os estágios iniciais de doença. Em decorrência destes dois fatores, a maioria dos pacientes é diagnosticada com doença em estágio avançado, que é em geral incurável.

[00151] NSCLC representa até 80% de todos os cânceres de pulmão. Nos subtipos de NSCLC, carcinoma de célula escamosa (SCC/NSCLC) representa aproximadamente 30% de NSCLC. A terapia sistêmica pode prolongar significativamente a sobrevivência e auxilia a manter a qualidade de vida em pacientes que apresentam NSCLC escamoso em estágio IV, ou que desenvolvem doença avançada após sua terapia definitiva inicial. A histologia provê a percepção sobre os agentes ideais para combinar com um composto de platina, e caracterização molecular do tumor. Pacientes com SCC/NSCLC deveriam ter o tumor avaliado em relação à expressão de ligante de morte programada-1 (PD-L1). A escolha de terapia inicial é guiada por esta informação. Em relação aos pacientes com SCC/NSCLC, cujos tumores não expressam altos níveis de PD-L1, a opção de primeira linha preferida é uma quimioterapia dupla baseada em platina, que não contém pemetrexede ou anti-VEGF. Outras substâncias associadas à platina que podem ser usadas em terapia inicial para SCC/NSCLC incluem necitumumabe, um anticorpo monoclonal que alveja EGFR, por exemplo, em combinação com gecitabina e cisplatina. Para pacientes com pelo menos 50% de coloração de célula de tumor por PD-L1 e sem contraindicações à imunoterapia, o tratamento de primeira linha com o inibidor anti-PD-1 pembrolizumabe pode ser oferecido. Pembrolizumabe pode continuar sendo ofertado até a progressão ou toxicidade intolerável ocorrer.

[00152] Após a progressão da doença a partir do tratamento de primeira linha, múltiplos fatores precisam ser considerados, incluindo o tipo

de tratamento prévio, a expressão de PD-L1 e estado geral. Testes de terapia sistêmica para segunda linha e NSCLC metastático posterior incluem docetaxel, vinorelbina ou ifosfamida, OPDIVO®, docetaxel, KEYTRUDA® e TECENTRIQ®. O regime de tratamento mais preferido para pacientes com SCC/NSCLC, que progride em uma combinação inicial de regime de quimioterapia, é imunoterapia com um anticorpo anti-PD-1 ou PD-L1. A quimioterapia de combinação pode ser considerada para pacientes cuja doença progrediu após receber inibidores de PD-1/L1.

[00153] A invenção provê métodos para tratar câncer de pulmão de célula não pequena com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer de pulmão de célula não pequena em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é selecionada do grupo que

consiste em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é oxaliplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é nedaplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é tetranitrato de triplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é fenantriplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é picoplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é satraplatina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA e/ou VTCN1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1 e/ou CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em nivolumabe (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 ou MK-34775), pembrolizumabe (KEYTRUDA®, MK-3475), pidilizumabe (CT-011) e cemiplimabe (REGN2810). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em atezolizumabe (TECENTRIQ®, MPDL3280A), avelumabe (BAVENCIO®), durvalumabe e BMS-936559. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de

verificação é selecionado do grupo que consiste em ipilimumabe e tremelimumabe. Em algumas modalidades, o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa. Em algumas modalidades, o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta histologia predominante escamosa. Em algumas modalidades mais de 75%, mais de 80%, mais de 85%, mais de 90% ou mais de 95% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades mais de 75% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades mais de 80% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades mais de 90% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades mais de 95% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa. Em algumas modalidades, o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma. Em algumas modalidades, o câncer de pulmão de célula não pequena é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer de pulmão de célula não pequena é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00154] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%,

pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer de pulmão de célula não pequena do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer de pulmão de célula não pequena do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imunohistoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA).

### *C. Câncer pancreático*

[00155] Câncer pancreático é a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer nos Estados Unidos em 2016. Cinco anos de sobrevivência para pessoas com câncer metastático pancreático permanecem sombrios em 8% nos Estados Unidos, e pode ser tão baixo quanto 4% em todo o mundo. A ressecção cirúrgica oferece a única chance de cura. Entretanto, apenas 15% a 20% de pacientes apresentam doença ressecável em diagnóstico inicial; a maioria apresenta tanto câncer avançado localmente quanto câncer metastático. Pacientes com câncer metastático pancreático apresentam opções de tratamento muito pouco eficientes, e são frequentemente tratadas apenas com cuidado paliativo. Os regimes de combinação de primeira linha, incluindo FOLFIRINOX ou nab-paclitaxel mais gecitabina, são frequentemente opções para pacientes com um estado geral razoável e

demonstraram prolongar OS por vários meses. Os tratamentos tardios e de segunda linha oferecem eficiência limitada com toxicidade relacionada ao tratamento significativa. Os regimes preferidos neste grupo incluem irinotecano lipossomal (ONIVYDE®) com 5-FU/leucovorina, FOLFOX e gecitabina em combinação com nab-paclitaxel, erlotinibe ou bevacizumabe.

[00156] A invenção provê métodos para tratar câncer pancreático com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer pancreático em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer pancreático. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer pancreático. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer pancreático. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil (5-FU). Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com gecitabina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com 5-fluorouracil. Em algumas modalidades, o câncer pancreático é não ressecável. Em algumas modalidades, o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino. Em algumas modalidades, o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante. Em algumas modalidades mais de 75%, mais de 80%, mais de 85%, mais de 90% ou mais de 95% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas modalidades mais de 75% das células do câncer pancreático apresentam histologia de

adenocarcinoma. Em algumas modalidades mais de 80% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas modalidades mais de 85% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas modalidades mais de 90% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas modalidades mais de 95% das células de câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma. Em algumas modalidades, o câncer pancreático é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer pancreático é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00157] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células do câncer pancreático do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células do câncer pancreático do sujeito expressam

TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

#### *D. Câncer de Cabeça e Pescoço*

[00158] Cânceres de cabeça e pescoço são responsáveis por aproximadamente 4% de todos os cânceres nos Estados Unidos. Mais de 90–95% de cânceres orais e nasofaríngeos são de histologia escamosa. Ressecção cirúrgica, radioterapia, e/ou quimio-radiação são frequentemente recomendadas para pacientes com doença em estágio inicial ou localizada. Quimioterapia paliativa, imunoterapia e/ou cuidado de suporte são as opções mais apropriadas para pacientes com doença recorrente localmente ou metastática, que não são passíveis de terapia definitiva. Em relação aos pacientes com doença recorrente ou novamente metastática, o tratamento primário é com terapia sistêmica. Os regimes a base de platina são o padrão de cuidado preferido neste ambiente. Cetuximabe em combinação com um regime de platina-5-FU demonstrou benefício clinicamente negativo, com uma melhoria na mediana de OS em 10,1 meses, comparado a 7,4 meses para platina/5-FU apenas. Para pacientes progredindo no tratamento de primeira linha, o tratamento de segunda linha é com quimioterapia de agente único, terapia alvejada ou um inibidor do ponto de verificação (CPI). Durações prolongadas de resposta (DORs) levaram os CPIs a serem o tratamento preferido neste contexto. Tanto nivolumabe quanto pembrolizumabe receberam aprovação do FDA para tratamento no contexto de segunda linha em 2016. Após falha da quimioterapia de primeira linha, respostas à quimioterapia de segunda linha são incomuns, particularmente quando critérios de resposta contemporânea são aplicados, e não existe nenhuma evidência que quimioterapia subsequente prolonga a sobrevivência.

[00159] A invenção provê métodos para tratar câncer de cabeça e pescoço com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer de cabeça e pescoço em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer de cabeça e pescoço. Em algumas modalidades, o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer de cabeça e pescoço. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer de cabeça e pescoço. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, um inibidor do ponto de verificação e uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é selecionada do grupo que consiste em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é

oxaliplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é nedaplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é tetranitrato de triplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é fenantriplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é picoplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é satraplatina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA, e/ou VTCN1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1 e/ou CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em nivolumabe (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 ou MK-34775), pembrolizumabe (KEYTRUDA®, MK-3475), pidilizumabe (CT-011) e cemiplimabe (REGN2810). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em atezolizumabe (TECENTRIQ®, MPDL3280A), avelumabe (BAVENCIO®), durvalumabe e BMS-936559. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em ipilimumabe e tremelimumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial. Em algumas modalidades, a terapia do receptor de fator de crescimento anti-epitelial é selecionada do grupo que consiste em gefitinibe, erlotinibe,

afatinibe, brigatinibe, icotinibe, lapatinibe, osimertinibe, cetuximabe, panitumumabe, zalutumumabe, nimotuzumabe e matuzumabe. Em algumas modalidades, o câncer de cabeça e pescoço é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer de cabeça e pescoço é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00160] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer de cabeça e pescoço do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer de cabeça e pescoço do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à

enzima (ELISA).

*E. Câncer de Bexiga*

[00161] Câncer de bexiga é o sexto câncer mais comum nos Estados Unidos, com uma estimativa de 76.960 novos casos diagnosticados em 2016. Destes pacientes, estima-se que 16.390 mortes ocorreram, com homens sendo mais prováveis de serem afetados que mulheres. A taxa de sobrevivência relacionada a 5 anos para todos os estágios combinados é 77%. Entretanto, taxas de sobrevivência dependem de muitos fatores, incluindo o histórico e estágio de câncer de bexiga diagnosticado. Em relação aos pacientes com câncer de bexiga que é invasivo, mas ainda não se propagou para fora da bexiga, a taxa de sobrevivência de 5 anos é 70%. Em relação aos pacientes com câncer de bexiga que se estende através da bexiga até o tecido e/ou órgãos ao redor, a taxa de sobrevivência de 5 anos é 34%. Um regime de quimioterapia a base de cisplatina, seguido por remoção cirúrgica da bexiga, ou terapia de radiação e quimioterapia concomitantes é atualmente o tratamento padrão, em relação aos pacientes com câncer de bexiga invasivo. Tratamentos mais eficientes para câncer de bexiga, particularmente em relação aos pacientes com câncer avançado ou metastático de bexiga, são urgentemente necessários.

[00162] A invenção provê métodos para tratar câncer de bexiga com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer de bexiga em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em

algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é selecionada do grupo que consiste em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é oxaliplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é nedaplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é tetranitrato de triplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é fenantriplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é picoplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é satraplatina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia para o câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à terapia de radiação para o câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer de bexiga é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é

um humano.

[00163] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer bexiga do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer bexiga do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

#### *F. Câncer Endometrial*

[00164] Câncer endometrial é a malignidade ginecológica mais comum nos Estados Unidos, representando 6% de cânceres em mulheres. Em 2017, uma estimativa de 61.380 mulheres foi diagnosticada com câncer endometrial, e aproximadamente 11.000 morreram desta doença. De 1987 à 2008, houve um aumento de 50% na incidência de câncer endometrial, com um aumento aproximado de 300% no número de mortes associadas. Adenocarcinomas endometriais podem ser classificados em duas categorias

histológicas - tipo 1 ou tipo 2. Aproximadamente 70-80% de novos casos são classificados como carcinomas endometriais tipo 1, que são de histologia endometriode, menor grau e frequentemente confinados ao útero no diagnóstico. Estes tumores são mediados por estrogênio e, frequentemente, mulheres diagnosticadas com carcinomas endometriais tipo 1 são obesas, com excesso de produção de estrógeno endógeno. Carcinomas tipo 1 (dependentes de estrógeno) apresentam taxas elevadas de *K-ras* e perda ou mutação de PTEN, bem como deficiências em genes de reparo de reparo de incompatibilidade, que levam à instabilidade de microssatélite (MSI). Carcinomas tipo 2 (não dependentes de estrogênio) são adenocarcinomas de grau superior e são de histologia não endometriode, que ocorrem em idosos, mulheres mais magras, embora uma associação com índice de massa corporal (BMI) crescente tenha sido observada. Cânceres tipo 2 apresentam mutações *p53*, podem apresentar superexpressão de receptor do fator de crescimento epidermal humano 2 (HER-2/neu) e mostram aneuploidia. Embora existam muitos agentes quimioterapêuticos e de terapia alvejada aprovados para cânceres de ovário, trompas de Falópio e peritoneal primário, desde a aprovação em 1971 de acetato de megestrol para o tratamento paliativo de câncer endometrial avançado, apenas pembrolizumabe foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para instabilidade de microssatélite elevada (MSI-H) ou câncer endometrial deficiente em reparo de incompatibilidade (dMMR); isto destaca a necessidade de novas terapias para tratar câncer metastático endometrial avançado, recorrente.

[00165] A invenção provê métodos para tratar câncer endometrial com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer endometrial em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer endometrial. Em algumas

modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer endometrial. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer endometrial. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é selecionada do grupo que consiste em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é oxaliplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é nedaplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é tetranitrato de triplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é fenantriplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é picoplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é satraplatina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia hormonal. Em algumas modalidades, a terapia hormonal é selecionada do grupo que consiste em uma progestina, tamoxifeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante e um inibidor de aromatase. Em algumas

modalidades, a terapia hormonal é uma progestina. Em algumas modalidades, a progestina é acetato de medroxiprogesterona. Em algumas modalidades, a progestina é acetato de megestrol. Em algumas modalidades, a terapia hormonal é tamoxifeno. Em algumas modalidades, a terapia hormonal é um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é goserelina. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é leuprolida. Em algumas modalidades, a terapia hormonal é um inibidor de aromatase. Em algumas modalidades, o inibidor de aromatase é letrozol. Em algumas modalidades, o inibidor de aromatase é anastrozol. Em algumas modalidades, o inibidor de aromatase é exemestano. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA, e/ou VTCN1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1 e/ou CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em nivolumabe (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 ou MK-34775), pembrolizumabe (KEYTRUDA®, MK-3475), pidilizumabe (CT-011) e cemiplimabe (REGN2810). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em atezolizumabe (TECENTRIQ®, MPDL3280A), avelumabe (BAVENCIO®), durvalumabe e BMS-936559. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é

um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em ipilimumabe e tremelimumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia para o câncer endometrial. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à terapia de radiação para o câncer endometrial. Em algumas modalidades, o câncer endometrial é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer endometrial é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00166] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer endometrial do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos

40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer endometrial do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

### *G. Câncer de Esôfago*

[00167] Câncer de esôfago é a sexta principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo, em virtude de seu mau prognóstico geral. A taxa de incidência padronizada por idade global de carcinoma esofágico de célula escamosa (ESCC) é 1,4–13,6 por 100.000 pessoas. Estima-se que câncer de esôfago seja responsável por 15.690 mortes e 16.940 novos casos nos Estados Unidos em 2016. A maioria dos pacientes apresenta doença avançada localmente ou sistêmica e os resultados continuam ruins, apesar dos avanços no tratamento. Tratamentos mais eficientes para estes pacientes com doença avançada localmente ou sistêmica são urgentemente necessários.

[00168] A invenção provê métodos para tratar câncer de esôfago com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer de esôfago em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 3 ciclos de terapia

sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é selecionada do grupo que consiste em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, tetranitrato de triplatina, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é oxaliplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é nedaplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é tetranitrato de triplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é fenantriplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é picoplatina. Em algumas modalidades, a terapia a base de platina é satraplatina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, LAG3, Tim3, 2B4, A2aR, ID02, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD2, CD20, CD27, CD28, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD80, CD86, CD112, CD137, CD 160, CD226, CD276, DR3, OX-40, GAL9, GITR, ICOS, HVEM, IDOI, KIR, LAIR, LIGHT, MARCO, PS, SLAM, TIGIT, VISTA, e/ou VTCN1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1, PD-L1 e/ou CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor do

ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em nivolumabe (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106 ou MK-34775), pembrolizumabe (KEYTRUDA®, MK-3475), pidilizumabe (CT-011) e cemiplimabe (REGN2810). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em atezolizumabe (TECENTRIQ®, MPDL3280A), avelumabe (BAVENCIO®), durvalumabe e BMS-936559. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em ipilimumabe e tremelimumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com ramucirumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com 5-fluorouracil. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com docetaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com irinotecano. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com capecitabina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com trastuzumabe. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à terapia de radiação para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago. Em algumas modalidades, o câncer de esôfago é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é

um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer de esôfago é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00169] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer de esôfago do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% das células de câncer de esôfago do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

#### *H. Câncer de Próstata*

[00170] Câncer de próstata é a malignidade não cutânea mais comum no sexo masculino, com uma projeção de 161.360 casos incidentes e 26.730

mortes estimadas nos Estados Unidos apenas em 2017. Modalidades curativas para câncer de próstata localizado incluem cirurgia e/ou terapia de radiação, com ou sem terapia de privação de andrógeno. Embora métodos de tratamento contemporâneos, tal como radioterapia modulada por intensidade, sejam usados para liberar radiação com alta precisão, definir a posição e a extensão do tumor ainda é muito desafiador. Outras questões no tratamento do paciente com radioterapia incluem a escolha da técnica de radioterapia (hipo ou fracionamento padrão), e o uso e duração de terapia de privação de andrógeno. Tratamentos mais eficientes são necessários, especialmente em relação aos pacientes com câncer avançado e metastático de próstata.

[00171] A invenção provê métodos para tratar câncer de próstata com um conjugado anticorpo-fármaco aqui descrito. Em um aspecto, os conjugados anticorpo-fármaco aqui descritos são para uso em um método para tratar câncer de próstata em um sujeito. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o sujeito não foi previamente tratado em relação ao câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu pelo menos um tratamento prévio para o câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia para o câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu não mais que 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 2 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu 3 ciclos de terapia sistêmica prévia. Em algumas modalidades, o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração. Em algumas modalidades, o sujeito experimentou metástase óssea. Em algumas modalidades, o câncer de próstata metastatizou para um osso. Em algumas

modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com terapia de privação de andrógeno. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é selecionado do grupo que consiste em leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é leuprolida. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é goserelina. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é triptorelina. Em algumas modalidades, o agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é histrelina. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante. Em algumas modalidades, o antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante é degarelix. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um inibidor de CYP17. Em algumas modalidades, o inibidor de CYP17 é abiraterona. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um anti-andrógeno. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é selecionado do grupo que consiste em flutamida, bicalutamida, nilutamida, enzalutamida e apalutamida. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é flutamida. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é bicalutamida. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é nilutamida. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é enzalutamida. Em algumas modalidades, o anti-andrógeno é apalutamida. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que

consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com docetaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com prednisona. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente tratado com cabazitaxel. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à cirurgia para o câncer de próstata. Em algumas modalidades, o sujeito foi previamente submetido à terapia de radiação para o câncer de próstata. Em algumas modalidades, o câncer de próstata é um câncer em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou 4. Em algumas modalidades, o câncer em estágio avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o câncer de próstata é um câncer recorrente. Em algumas modalidades, o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio. Em uma modalidade particular, o sujeito é um humano.

[00172] Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% do câncer de próstata células do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, pelo menos 0,1%, pelo menos 1%, pelo menos 2%, pelo menos 3%, pelo menos 4%, pelo menos 5%, pelo menos 6%, pelo menos 7%, pelo menos 8%, pelo menos 9%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos

40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% do câncer de próstata células do sujeito expressam TF. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, o percentual de células que expressam TF é determinado usando um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA).

#### *I. Vias de Administração*

[00173] Um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, aqui descrito pode ser administrado por qualquer via ou modo adequado. As vias de administração adequadas de conjugado anticorpo-fármaco da presente invenção são bem conhecidas na técnica, e podem ser selecionadas pelos versados na técnica. Em uma modalidade, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado parenteralmente. A administração parenteral se refere aos modos de administração sem ser administração enteral e tópica, em geral por injeção, e inclui injeção e infusão epidérmica, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, intratendínea, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraspinal, intracraniana, intratorácica, epidural e intraesternal. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno aqui descrito, é injeção ou infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno aqui descrito, é infusão intravenosa.

#### *J. Dosagem e Frequência de Administração*

[00174] Em um aspecto, a presente invenção provê métodos para tratar um sujeito com câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer

endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata da maneira aqui descrita com um particular dose de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, em que é administrado ao sujeito o conjugado anticorpo-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita com uma frequência particular.

[00175] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado ao sujeito em uma dose que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg do peso corporal do sujeito. Em certas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg, cerca de 1,0 mg/kg, cerca de 1,1 mg/kg, cerca de 1,2 mg/kg, cerca de 1,3 mg/kg, cerca de 1,4mg/kg, cerca de 1,5 mg/kg, cerca de 1,6 mg/kg, cerca de 1,7 mg/kg, cerca de 1,8 mg/kg, cerca de 1,9 mg/kg, cerca de 2,0 mg/kg ou cerca de 2,1 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é cerca de 2,0 mg/kg. Em certas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg, 2,0 mg/kg ou 2,1 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é 2,0 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, para um sujeito que pesa mais de 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é a quantidade que pode ser administrada se o sujeito pesar 100 kg. Em algumas modalidades, para um sujeito que pesa mais de 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é 200 mg.

[00176] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado ao sujeito uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da

maneira aqui descrita é administrado uma vez a cada 1 semana, uma vez a cada 2 semanas, uma vez a cada 3 semanas ou uma vez a cada 4 semanas. Em uma modalidade, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em uma modalidade, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1

semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é

administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana.

Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,4 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,5 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,6 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas

modalidades, a dose é 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,7 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,8 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas (por exemplo,  $\pm 3$  dias). Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado

anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas, e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina, e a dose é diminuída para 1,3 mg/kg se um ou mais efeitos adversos ocorrerem. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas, e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina, e a dose é diminuída para 0,9 mg/kg se um ou mais efeitos adversos ocorrerem. Em algumas modalidades, para um sujeito que pesa mais de 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é a quantidade que pode ser administrada se o sujeito pesar 100 kg. Em algumas modalidades, para um sujeito que pesa mais de 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é 200 mg.

[00177] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado ao sujeito em uma dose plana que varia de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg tal como em uma dose plana de cerca de 50 mg, ou uma dose plana de cerca de 60 mg, ou uma dose plana de cerca de 70 mg, ou uma dose plana de cerca de 80 mg, ou uma dose plana de cerca de 90 mg, ou uma dose plana de cerca de 100 mg, ou uma dose plana de cerca de 110 mg, ou uma dose plana de cerca de 120 mg, ou uma dose plana de cerca de 130 mg, ou uma dose plana de cerca de 140 mg, ou uma dose plana de cerca de 150 mg, ou uma dose plana de cerca de 160 mg, ou uma dose plana de cerca de 170 mg, ou uma dose plana de cerca de 180 mg, ou uma dose plana de cerca de 190 mg, ou uma dose plana de cerca de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 1 semana, uma vez a cada 2 semanas, uma vez a cada 3 semanas ou uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito

uma vez a cada 3 semanas (por exemplo,  $\pm$  3 dias). Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina.

[00178] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita é administrado ao sujeito em uma dose plana que varia de 50 mg a 200 mg, tal como em uma dose plana de 50 mg, ou uma dose plana de 60 mg, ou uma dose plana de 70 mg, ou uma dose plana de 80 mg, ou uma dose plana de 90 mg, ou uma dose plana de 100 mg, ou uma dose plana de 110 mg, ou uma dose plana de 120 mg, ou uma dose plana de 130 mg, ou uma dose plana de 140 mg, ou uma dose plana de 150 mg, ou uma dose plana de 160 mg, ou uma dose plana de 170 mg, ou uma dose plana de 180 mg, ou uma dose plana de 190 mg, ou uma dose plana de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 1 semana, uma vez a cada 2 semanas, uma vez a cada 3 semanas ou uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 3 semanas (por exemplo,  $\pm$  3 dias). Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose plana é administrada ao sujeito uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina.

[00179] Em algumas modalidades, um método para tratamento, ou uso, ou produto para uso aqui descrito compreende adicionalmente a administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, tal

como tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais e um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita são administrados sequencialmente. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados ao sujeito em menos de uma hora de intervalo, tal como menos de cerca de 30 minutos de intervalo, menos de cerca de 15 minutos de intervalo, menos de cerca de 10 minutos de intervalo ou menos de cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados em menos de 1 hora de intervalo, pelo menos 2 horas de intervalo, pelo menos 3 horas de intervalo, pelo menos 4 horas de intervalo, pelo menos 5 horas de intervalo, pelo menos 6 horas de intervalo, pelo menos 7 horas de intervalo, pelo menos 8 horas de intervalo, pelo menos 9 horas de intervalo, pelo menos 10 horas de intervalo, pelo menos 11 horas de intervalo, pelo menos 12 horas de intervalo, pelo menos 13 horas de intervalo, pelo menos 14 horas de intervalo, pelo menos 15 horas de intervalo, pelo menos 16 horas de intervalo, pelo menos 17 horas de intervalo, pelo menos 18 horas de intervalo, pelo menos 19 horas de intervalo, pelo menos 20 horas de intervalo, pelo menos 21 horas de intervalo, pelo menos 22 horas de intervalo, pelo menos 23 horas de intervalo, pelo menos 24 horas de intervalo, pelo menos 2 dias de intervalo, pelo menos 3 dias de intervalo, pelo menos 4 dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 7 dias de intervalo, pelo menos 2 semanas de intervalo, pelo menos 3 semanas de intervalo ou pelo menos 4 semanas de intervalo.

#### *K. Resultado do Tratamento*

[00180] Em um aspecto, um método para tratar câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de

cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, resulta em uma melhoria em um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito após a administração do conjugado anticorpo-fármaco, com relação a uma linha de base. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos terapêuticos é o tamanho do tumor derivado do câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata), a taxa de resposta objetiva, a duração de resposta, o tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é o tamanho do tumor derivado do câncer. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é o tamanho diminuído do tumor tamanho. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é doença estável. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é resposta parcial. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é resposta completa. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a taxa de resposta objetiva. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a duração de resposta. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é o tempo para resposta. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é sobrevivência livre de progressão. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é sobrevivência geral. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é regressão do câncer. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é uma redução no nível de antígeno específico da próstata.

[00181] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui

descrita tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, pode incluir os seguintes critérios (Critérios RECIST 1.1):

	Categoria	Critérios
Baseado em lesões alvo	Resposta completa (CR)	Desaparecimento de todas as lesões alvo. Quaisquer linfonodos patológicos devem apresentar redução em eixo curto para < 10 mm.
	Resposta parcial (PR)	≥ 30% de diminuição na soma do diâmetro mais longo (LD) de lesões alvegadas, tomando como referência a soma da linha de base de LDs.
	Doença estável (SD)	Nem encolhimento suficiente para qualificar PR, nem aumento suficiente para qualificar PD, tomando como referência a menor soma de LDs enquanto em teste.
	Doença progressiva (PD)	≥ 20% (e ≥ 5 mm) de aumento na soma de LDs de lesões alvo, tomando como referência a menor soma de LDs alvo registrada, enquanto em teste, ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões.
Basado em lesões não alvegadas	CR	Desaparecimento de todas as lesões não alvo e normalização de nível de marcação tumoral. Todos os linfonodos devem ser não patológicos em tamanho (< 10 mm de eixo curto).
	SD	Persistência de uma ou mais lesão(s) não alvo, ou/e manutenção de nível de marcação de tumor abaixo dos limites normais.
	PD	Aparência de uma ou mais novas lesões e/ou progressão inequívoca de lesões alvo não existentes.

[00182] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, a eficiência de tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, é avaliada medindo a taxa de resposta objetiva. Em algumas modalidades, a taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes com redução de tamanho de tumor de uma quantidade pré-definida, e por um período de tempo mínimo. Em algumas modalidades, a taxa de resposta objetiva é baseada em RECIST v1.1. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 30%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 40%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta

objetiva é pelo menos cerca de 50%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 60%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 70%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 85%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 90%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 95%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 98%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 99%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 20%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 30%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 40%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 50%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 60%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 70%-80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 80%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 85%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 90%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 95%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 98%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos 99%. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é 100%.

[00183] Em uma modalidade dos métodos, ou usos ou produtos para uso aqui providos, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, é avaliada medindo o tamanho de

um tumor derivado do câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos about 10%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 20%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 30%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 40%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 50%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 60%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 70%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 85%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 90%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 95%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 98%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 99%. Em

uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 10%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 20%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 30%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 40%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 50%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 60%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 70%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 85%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 90%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 95%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 98%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos 99%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em 100%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por imageamento por ressonância magnética (MRI). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por tomografia computadorizada (CT). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por tomografia por emissão de pósitron

(PET). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por ultrassom. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer colorretal é medido por tomografia computadorizada (CT), tomografia por emissão de pósitron (PET) ou imageamento por ressonância magnética (MRI). Vide Goh et al., 2014, Br. J. Radiol. 87(1034):20130811. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de pulmão de célula não pequena é medido por tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Aydin et al., 2013, Diagn. Interv. Radiol. 19(4):271-8. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer pancreático é medido por tomografia computadorizada (CT), imageamento por ressonância magnética (MRI), ultrassom ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Wolfgang et al., 2013, CA Cancer J. Clin. 63(5)318-348. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de cabeça e pescoço é medido por tomografia computadorizada (CT), imageamento por ressonância magnética (MRI), ultrassom ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Nooij et al., 2018, Curr. Radiol. Rep. 6(1):2. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de bexiga é medido por tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Vlachostergios et al., 2018, Bladder Cancer 4(3):247-259. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer endometrial é medido por ultrassom, imageamento por ressonância magnética (MRI) ou tomografia computadorizada (CT). Vide Nyen et al., 2018, Int. J. Mol. Sci. 19(8):2348. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de esôfago é medido por ultrassom, tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Park e Kim, 2018, Ann. Transl. Med. 6(4):82. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de próstata é medido por ultrassom, imageamento por ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (CT) ou

tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Das et al., 2018, Indian J. Urol., 34(3):172-179.

[00184] Em uma modalidade dos métodos, ou usos, ou produtos para uso aqui providos e descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, promove a regressão de um tumor derivado do câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata). Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 10% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 20% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 30% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 40% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 50% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 60% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 70% a cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 85%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo

menos cerca de 90%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 95%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 98%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos cerca de 99%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 10% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 20% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 30% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 40% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 50% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 60% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 70% a 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 85%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 90%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 95%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 98%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em pelo menos 99%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer regride em 100%. Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por imageamento por ressonância magnética (MRI). Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por tomografia computadorizada (CT). Em uma modalidade, a

regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por tomografia por emissão de pósitron (PET). Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por ultrassom. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer colorretal é medido por tomografia computadorizada (CT), tomografia por emissão de pósitron (PET) ou imageamento por ressonância magnética (MRI). Vide Goh et al., 2014, Br. J. Radiol. 87(1034):20130811. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer de pulmão de célula não pequena é medida por tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Aydin et al., 2013, Diagn. Interv. Radiol. 19(4):271-8. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer pancreático é medida por tomografia computadorizada (CT), imageamento por ressonância magnética (MRI), ultrassom ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Wolfgang et al., 2013, CA Cancer J. Clin. 63(5)318-348. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer de cabeça e pescoço é medido por tomografia computadorizada (CT), imageamento por ressonância magnética (MRI), ultrassom ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Nooij et al., 2018, Curr. Radiol. Rep. 6(1):2. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer de bexiga é medida por tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Vlachostergios et al., 2018, Bladder Cancer 4(3):247-259. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer endometrial é medida por ultrassom, imageamento por ressonância magnética (MRI) ou tomografia computadorizada (CT). Vide Nyen et al., 2018, Int. J. Mol. Sci. 19(8):2348. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor derivado de um câncer de esôfago é medida por ultrassom, tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Park e Kim, 2018, Ann. Transl. Med. 6(4):82. Em algumas modalidades, a regressão de um tumor

derivado de um câncer de próstata é medida por ultrassom, imageamento por ressonância magnética (MRI), tomografia computadorizada (CT) ou tomografia por emissão de pósitron (PET). Vide Das et al., 2018, Indian J. Urol., 34(3):172-179.

[00185] Em uma modalidade dos métodos, ou usos, ou produtos para usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, é avaliada medindo o tempo de sobrevivência livre de progressão após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 6 meses após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de um ano após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de dois anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de três anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos

cerca de quatro anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 7 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 9 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 11 meses, pelo menos 12 meses, pelo menos dezoito meses, pelo menos dois anos, pelo menos três anos, pelo menos quatro anos ou pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos 6 meses após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos um ano após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos dois anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos três anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos quatro anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco.

[00186] Em uma modalidade dos métodos, ou usos, ou produtos para usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, é avaliada medindo o tempo de sobrevivência geral após a administração do conjugado anticorpo

anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 6 meses após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de um ano após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de dois anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de três anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de quatro anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 7 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 9 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 11 meses, pelo menos 12 meses, pelo menos dezoito meses, pelo menos dois anos, pelo menos três anos, pelo menos quatro anos ou pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito

exibe sobrevivência geral de pelo menos 6 meses após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos um ano após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos dois anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos três anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos quatro anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco.

[00187] Em uma modalidade dos métodos, ou usos, ou produtos para usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, é avaliada medindo a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de 6 meses após a administração do conjugado anticorpo-

fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de um ano após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de dois anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de três anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de quatro anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 7 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 9 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 11 meses, pelo menos 12 meses, pelo menos dezoito meses, pelo menos dois anos, pelo menos três anos, pelo menos quatro anos ou pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos 6 meses após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos um ano após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos dois anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos três anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-

TF-fármaco é pelo menos quatro anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é pelo menos cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00188] Em uma modalidade dos métodos, ou usos, ou produtos para usos aqui descritos, a resposta ao tratamento de câncer de próstata com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, é avaliada medindo nível de antígeno específico de próstata (PSA) em uma amostra de sangue do sujeito. Em algumas modalidades, os níveis de PSA são avaliados com base no Prostate Cancer Clinical Trials Working Group Guidelines (PCWG2). Vide Scher et al., 2008, J. Clin. Oncol. 26(7):1148-59. Em algumas modalidades, o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

#### *L. Efeitos Adversos*

[00189] Em um aspecto, um método para tratar câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata) com uns conjugados anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmentos de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, resulta no sujeito que desenvolve um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades, é administrado ao sujeito um agente terapêutico adicional para eliminar ou

reduzir a gravidade do efeito adverso. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos que o sujeito desenvolve é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica, deterioração da saúde física geral ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 1 ou superior. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 2 ou superior. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 1. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 2. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 4. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival e ceratite, e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e ceratite, e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer

combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, é administrado ao sujeito um tratamento com o agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade do efeito adverso (por exemplo, conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento é almofadas de resfriamento ocular (por exemplo, máscara ocular THERA PEARL ou similar). Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é uma reação relacionada à infusão recorrente, e o agente terapêutico adicional é um anti-histamínico, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é neutropenia e o agente terapêutico adicional é suporte de fator de crescimento (G-CSF).

[00190] Em um aspecto, o sujeito tratado com uns conjugados anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmentos de ligação de antígeno do mesmo aqui descrito, tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades, é administrado ao sujeito um agente terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do efeito adverso, ou para reduzir a gravidade do efeito adverso. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos que o sujeito está em risco de desenvolver é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica, deterioração da saúde física geral ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 1 ou superior. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 2 ou superior. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior. Em algumas

modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 1. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 2. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 4. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival e ceratite, e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e ceratite, e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular, um antibiótico, um colírio esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas de quaisquer das modalidades aqui, é administrado ao sujeito um tratamento com o agente terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do efeito adverso, ou para reduzir a gravidade do efeito adverso (por exemplo, conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento é almofadas de resfriamento ocular (por exemplo, máscara ocular THERA

PEARL ou similar). Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é uma reação relacionada à infusão recorrente, e o agente terapêutico adicional é um anti-histamínico, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, o um ou mais efeitos adversos é neutropenia e o agente terapêutico adicional é suporte de fator de crescimento (G-CSF).

#### **IV. COMPOSIÇÕES**

[00191] Em alguns aspectos, são também aqui providas composições (por exemplo, composições farmacêuticas e formulações terapêuticas) compreendendo quaisquer dos conjugados anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmentos de ligação de antígeno dos mesmos aqui descritos, tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina.

[00192] Formulações terapêuticas são preparadas para armazenamento misturando o ingrediente ativo com o grau de pureza desejado com carreadores, excipientes ou estabilizadores farmacêuticamente aceitáveis opcionais (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Filadélfia, Pa. 2000).

[00193] Carreadores, excipientes ou estabilizadores aceitáveis são não tóxicos aos receptores nas dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões, antioxidantes incluindo ácido ascórbico, metionina, vitamina E, metabissulfito de sódio; conservantes, isotonicificadores, estabilizadores, complexos metálicos (por exemplo, complexos Zn-proteína); agentes quelantes tais como EDTA e/ou agentes tensoativos não iônicos.

[00194] Tampões podem ser usados para controlar o pH em uma faixa que otimiza a efetividade terapêutica, especialmente se a estabilidade for dependente do pH. Tampões podem estar presentes em concentrações que variam de cerca de 50 mM a cerca de 250 mM. Agentes tamponadores adequados para uso com a presente invenção incluem tanto ácidos orgânicos quanto inorgânicos, sais dos mesmos. Por exemplo, citrato, fosfato, succinato, tartarato, fumarato, gluconato, oxalato, lactato, acetato. Adicionalmente,

tampões podem ser compreendidos de histidina e sais de trimetilamina tal como Tris.

[00195] Conservantes podem ser adicionados para conservar o crescimento microbiano e estão tipicamente presentes em uma faixa de cerca de 0,2% - 1,0% (p/v). Tais conservantes para uso com a presente invenção incluem cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; haletos de benzalcônio (por exemplo, cloreto, brometo, iodeto), cloreto de benzetônio; timerosal, fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabenos tais como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol, 3-pentanol e m-cresol.

[00196] Agentes de tonicidade, algumas vezes conhecidos como “estabilizantes”, podem estar presentes para ajustar ou manter a tonicidade de líquido em uma composição. Quando usados com biomoléculas carregadas, grandes, tais como proteínas e anticorpos, são frequentemente denominados “estabilizantes” em decorrência de poderem interagir com os grupos carregados das cadeias laterais de aminoácido, diminuindo assim o potencial para interações inter e intramoleculares. Os agentes de tonicidade podem estar presentes em qualquer quantidade entre cerca de 0,1% a cerca de 25% em peso, ou entre cerca de 1% a cerca de 5% em peso, levando-se em consideração as quantidades relativas dos outros ingredientes. Em algumas modalidades, agentes de tonicidade incluem álcoois de açúcar poli-hídricos, álcoois de açúcar tri-hídricos ou superiores, tais como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol e manitol.

[00197] Excipientes adicionais incluem agentes que podem funcionar como um ou mais dos seguintes: (1) agentes de volume, (2) intensificadores de solubilidade, (3) estabilizantes e (4) e agentes que previnem a desnaturação da parede do recipiente. Tais excipientes incluem: álcoois de açúcar poli-hídricos (enumerados anteriormente); aminoácidos tais como alanina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, lisina, ornitina, leucina, 2-

fenilalanina, ácido glutâmico, treonina, etc.; açúcares orgânicos ou álcoois de açúcar tais como sacarose, lactose, lactitol, trealose, estaquiose, manose, sorbose, xilose, ribose, ribitol, mioinositose, mioinisol, galactose, galactitol, glicerol, ciclitois (por exemplo, inositol), polietileno glicol; agentes redutores contendo enxofre, tais como ureia, glutatona, ácido tióctico, tioglicolato de sódio, tioglicerol, a-monotioglicerol e tiosulfato de sódio; proteínas de baixo peso molecular tais como albumina sérica humana, albumina sérica bovina, gelatina ou outras imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; monossacarídeos (por exemplo, xilose, manose, frutose, glicose; dissacarídeos (por exemplo, lactose, maltose, sacarose); trissacarídeos tal como rafinose; e polissacarídeos tal como dextrina ou dextrano.

[00198] Agentes tensoativos ou detergentes não iônicos (também conhecidos como “agentes umectantes”) podem estar presentes para auxiliar a solubilizar o agente terapêutico, bem como proteger a proteína terapêutica contra a agregação induzida por agitação, que também permite a formulação ser exposta para cisalhar a tensão superficial sem causar desnaturação da proteína ou anticorpo terapêutico ativo. Agentes tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa de cerca de 0,05 mg/mL a cerca de 1,0 mg/mL, ou cerca de 0,07 mg/mL a cerca de 0,2 mg/mL. Em algumas modalidades, agentes tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa de cerca de 0,001% a cerca de 0,1% p/v, ou cerca de 0,01% a cerca de 0,1% p/v, ou cerca de 0,01% a cerca de 0,025% p/v.

[00199] Agentes tensoativos não iônicos adequados incluem polissorbatos (20, 40, 60, 65, 80, etc.), polioxâmeros (184, 188, etc.), polióis PLURONIC®, TRITON®, polioxietileno sorbitano monoéteres (TWEEN®-20, TWEEN®-80, etc.), lauromacrogol 400, estearato de polioxil 40, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 e 60, glicerol monoestearato, éster de ácido graxo sacarose, metil celulose e carboximetil celulose. Detergentes aniônicos que podem ser usados incluem laril sulfato de sódio, dioctil

sulfossuccinato de sódio e dioctil sulfonato de sódio. Detergentes catiônicos incluem cloreto de benzalcônio ou cloreto de benzetônio.

[00200] Formulações compreendendo um anticorpo anti-TF-conjugado aqui descrito, para uso em métodos para tratamento aqui providos, são descritas em WO2015/075201. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco aqui descrito está em uma formulação compreendendo o anticorpo anti-TF fármaco conjugado, histidina, sacarose e D-manitol, em que a formulação apresenta um pH de cerca de 6,0. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco aqui descrito está em uma formulação compreendendo o anticorpo anti-TF fármaco conjugado, em uma concentração de cerca de 10 mg/mL, histidina em uma concentração de cerca de 30 mM, sacarose em uma concentração de cerca de 88 mM, D-manitol em uma concentração de cerca de 165 mM, em que a formulação apresenta um pH de cerca de 6,0. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco aqui descrito está em uma formulação compreendendo o anticorpo anti-TF fármaco conjugado, em uma concentração de 10 mg/mL, histidina em uma concentração de 30 mM, sacarose em uma concentração de 88 mM, D-manitol em uma concentração de 165 mM, em que a formulação apresenta um pH de 6,0. Em algumas modalidades, a formulação compreende tisotumabe vedotina em uma concentração de 10 mg/mL, histidina em uma concentração de 30 mM, sacarose em uma concentração de 88 mM, D-manitol em uma concentração de 165 mM, em que a formulação apresenta um pH de 6,0.

[00201] Em algumas modalidades aqui providas, uma formulação compreendendo o anticorpo anti-TF-conjugado aqui descrito não compreende um agente tensoativo (isto é, é livre de agente tensoativo).

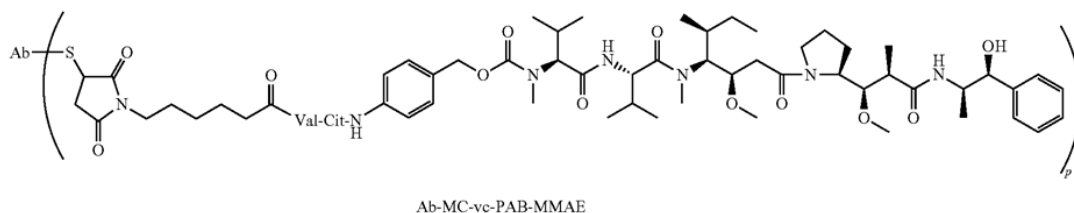
[00202] Para que as formulações sejam usadas para administração *in vivo*, estas devem ser estéreis. A formulação pode ser tornada estéril por filtração através de membrana de filtração estéril. As composições

terapêuticas aqui, em geral, são colocadas em um recipiente com uma porta de acesso estéril, por exemplo, uma bolsa de solução intravenosa ou frasco com uma rolha perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

[00203] A via de administração é de acordo com métodos aceitos conhecidos, tais como por bolo único ou múltiplo, ou infusão por um longo período de tempo de uma maneira adequada, por exemplo, injeção ou infusão por vias subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-arterial, intralesional ou intra-articular, administração tópica, inalação ou por liberação contínua ou meios de liberação prolongada.

[00204] A formulação também pode conter aqui mais de um composto ativo, se necessário, para a indicação particular que é tratada, preferivelmente aquelas com atividades complementares que não afetam de maneira adversa umas às outras. Alternativamente, ou além disso, a composição pode compreender um agente citotóxico, citocina ou agente de inibição de crescimento. Tais moléculas estão adequadamente presentes em combinação, em quantidades que são eficientes para o propósito pretendido.

[00205] A invenção provê composições compreendendo uma população de conjugados anticorpo anti-TF-fármaco, ou fragmentos de ligação de antígeno dos mesmos, da maneira aqui descrita, para uso em um método para tratar câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata da maneira aqui descrita. Em alguns aspectos, são aqui providas composições compreendendo uma população de conjugados anticorpo-fármaco, em que os conjugados anticorpo-fármaco compreendem um ligante anexado ao MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



em que  $p$  indica um número de 1 a 8, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, S representa um resíduo de sulfidril do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, da maneira aqui descrita, tal como tisotumabe. Em algumas modalidades,  $p$  indica um número de 3 a 5. Em algumas modalidades, o valor médio de  $p$  na composição é cerca de 4. Em algumas modalidades, a população é uma população mista de conjugados anticorpo-fármaco em que  $p$  varia de 1 a 8 para cada conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a população é uma população homogênea de conjugados anticorpo-fármaco com cada conjugado anticorpo-fármaco com o mesmo valor para  $p$ .

[00206] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco da maneira aqui descrita tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, da maneira aqui descrita, é administrado simultaneamente com o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados ao sujeito menos de cerca de uma hora de intervalo, tal como menos de cerca de 30 minutos de intervalo, menos de cerca de 15 minutos de intervalo, menos de cerca de 10 minutos de intervalo ou menos de cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados

ao sujeito em menos de uma hora de intervalo, tal como menos de 30 minutos de intervalo, menos de 15 minutos de intervalo, menos de 10 minutos de intervalo ou menos de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é administrado sequencialmente com o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados em menos de 1 hora de intervalo, pelo menos 2 horas de intervalo, pelo menos 3 horas de intervalo, pelo menos 4 horas de intervalo, pelo menos 5 horas de intervalo, pelo menos 6 horas de intervalo, pelo menos 7 horas de intervalo, pelo menos 8 horas de intervalo, pelo menos 9 horas de intervalo, pelo menos 10 horas de intervalo, pelo menos 11 horas de intervalo, pelo menos 12 horas de intervalo, pelo menos 13 horas de intervalo, pelo menos 14 horas de intervalo, pelo menos 15 horas de intervalo, pelo menos 16 horas de intervalo, pelo menos 17 horas de intervalo, pelo menos 18 horas de intervalo, pelo menos 19 horas de intervalo, pelo menos 20 horas de intervalo, pelo menos 21 horas de intervalo, pelo menos 22 horas de intervalo, pelo menos 23 horas de intervalo, pelo menos 24 horas de intervalo, pelo menos 2 dias de intervalo, pelo menos 3 dias de intervalo, pelo menos 4 dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 7 dias de intervalo, pelo menos 2 semanas de intervalo, pelo menos 3 semanas de intervalo ou pelo menos 4 semanas de intervalo.

[00207] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco da maneira aqui descrita tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina, é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é administrado simultaneamente com o um ou mais agentes terapêuticos para

eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, e o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos são administrados ao sujeito menos de cerca de uma hora de intervalo, tal como menos de cerca de 30 minutos de intervalo, menos de cerca de 15 minutos de intervalo, menos de cerca de 10 minutos de intervalo ou menos de cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, e o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos são administrados ao sujeito em menos de uma hora de intervalo, tal como menos de 30 minutos de intervalo, menos de 15 minutos de intervalo, menos de 10 minutos de intervalo ou menos de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é administrado sequencialmente com o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, e o um ou mais agentes terapêuticos são administrados em menos de 1 hora de intervalo, pelo menos 2 horas de intervalo, pelo menos 3 horas de intervalo,, pelo menos 4 horas de intervalo, pelo menos 5 horas de intervalo, pelo menos 6 horas de intervalo, pelo menos 7 horas de intervalo, pelo menos 8 horas de intervalo, pelo menos 9 horas de intervalo, pelo menos 10 horas de intervalo, pelo menos 11 horas de intervalo, pelo menos 12 horas de intervalo, pelo menos 13 horas de intervalo, pelo menos 14 horas de intervalo, pelo menos 15 horas de intervalo, pelo menos 16 horas de intervalo, pelo menos 17 horas de intervalo, pelo menos 18 horas de intervalo, pelo menos 19 horas de intervalo, pelo menos 20 horas de intervalo, pelo menos 21 horas de intervalo, pelo menos 22 horas de intervalo, pelo menos 23 horas de intervalo, pelo menos 24 horas de intervalo, pelo menos 2 dias de intervalo, pelo menos 3 dias de intervalo, pelo menos 4

dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 5 dias de intervalo, pelo menos 7 dias de intervalo, pelo menos 2 semanas de intervalo, pelo menos 3 semanas de intervalo ou pelo menos 4 semanas de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é administrado antes do um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos é administrado antes do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco.

## **V. ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E ESTOJOS**

[00208] Em um outro aspecto, um artigo de fabricação ou estojo que é provido compreende um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco aqui descrito tal como, por exemplo, tisotumabe vedotina. O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente instruções para uso do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco nos métodos da invenção. Assim, em certas modalidades, o artigo de fabricação ou estojo compreende instruções para o uso de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco em métodos para tratar câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata) em um sujeito, compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade eficiente de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, o câncer é câncer colorretal da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer pancreático da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de cabeça e pescoço da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de bexiga da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer endometrial da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é

câncer de esôfago da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de próstata da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o sujeito é um humano.

[00209] O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um recipiente. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos (por exemplo, frascos de câmara dupla), seringas (tais como seringas de câmara única ou dupla) e tubos de teste. Em algumas modalidades, o recipiente é um frasco. O recipiente pode ser formado a partir de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico. Os recipientes mantêm a formulação.

[00210] O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um rótulo ou uma bula, que está em ou associada ao recipiente, pode indicar direções para reconstituição e/ou uso da formulação. O rótulo ou bula pode indicar adicionalmente que a formulação é usada ou pretendida para administração subcutânea, intravenosa (por exemplo, infusão intravenosa) ou outros modos para tratar câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata, da maneira aqui descrita em um sujeito. O recipiente que mantém a formulação pode ser um frasco de uso único ou um frasco multiuso, que permite administrações repetidas da formulação reconstituída. O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um segundo recipiente compreendendo um diluente adequado. O artigo de fabricação ou estojo pode incluir outros materiais desejados a partir do ponto de vista comercial, terapêutico e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas e bulas com instruções para uso.

[00211] O artigo de fabricação ou estojo, aqui opcionalmente, compreende adicionalmente um receptor compreendendo um segundo medicamento, em que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é um primeiro

medicamento, e cujo artigo ou estojo compreende adicionalmente instruções no rótulo ou bula para tratar o sujeito com o segundo medicamento, em uma quantidade eficiente. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o primeiro e segundo medicamentos devem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o primeiro medicamento deve ser administrado antes da administração do segundo medicamento. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o segundo medicamento deve ser administrado antes do primeiro medicamento.

[00212] O artigo de fabricação ou estojo, aqui opcionalmente, compreende adicionalmente um recipiente compreendendo um segundo medicamento, em que o segundo medicamento é para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos, em que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é um primeiro medicamento, e cujo artigo ou estojo compreende adicionalmente instruções no rótulo ou bula para tratar o sujeito com o segundo medicamento, em uma quantidade eficiente. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o primeiro e segundo medicamentos devem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, da maneira aqui descrita. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o primeiro medicamento deve ser administrado antes da administração do segundo medicamento. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que segundo medicamento deve ser administrado antes do primeiro medicamento.

[00213] Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco está presente no recipiente como um pó liofilizado. Em algumas modalidades, o pó liofilizado está em um recipiente hermeticamente selado, tal como um frasco, uma ampola ou sachê, indicando a quantidade do agente ativo. Onde o produto farmacêutico é administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou salina pode ser, por exemplo, provida opcionalmente como parte do estojo, de maneira tal que os ingredientes

podem ser misturados antes da administração. Tais estojos podem incluir adicionalmente, se desejado, um ou mais de vários componentes farmacêuticos convencionais tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será facilmente evidente aos versados na técnica. As instruções impressas, tanto como bulas quanto como rótulos, que indicam quantidades dos componentes a serem administrados, diretrizes para administração, e/ou diretrizes para misturar os componentes também podem ser incluídas no estojo.

## **VI. MODALIDADES EXEMPLARES**

[00214] Entre as modalidades aqui providas estão:

1. Um método para tratar câncer em um sujeito, o método compreendendo administrar ao sujeito um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose que varia de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

[00215] 2. O método da modalidade 1, em que a dose é cerca de 2,0 mg/kg.

[00216] 3. O método da modalidade 1, em que a dose é 2,0 mg/kg.

[00217] 4. O método de qualquer uma das modalidades 1-3, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00218] 5. O método de qualquer uma das modalidades 1-4, em que o

conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00219] 6. O método de qualquer uma das modalidades 1-5, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00220] 7. O método de qualquer uma das modalidades 1-5, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recidiva após o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00221] 8. O método de qualquer uma das modalidades 1-5, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00222] 9. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer colorretal.

[00223] 10. O método da modalidade 9, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00224] 11. O método da modalidade 10, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00225] 12. O método de qualquer uma das modalidades 9-11, em que o câncer colorretal é não operável.

[00226] 13. O método de qualquer uma das modalidades 9-12, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe.

[00227] 14. O método de qualquer uma das modalidades 9-13, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de

verificação.

[00228] 15. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena.

[00229] 16. O método da modalidade 15, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa.

[00230] 17. O método da modalidade 15 ou modalidade 16, em que o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta histologia predominante escamosa.

[00231] 18. O método da modalidade 17, em que mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa.

[00232] 19. O método da modalidade 15, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma.

[00233] 20. O método de qualquer uma das modalidades 15-19, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00234] 21. O método da modalidade 20, em que o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00235] 22. O método de qualquer uma das modalidades 15-21, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00236] 23. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer pancreático.

[00237] 24. O método da modalidade 23, em que o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino.

[00238] 25. O método da modalidade 23 ou modalidade 24, em que o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante.

[00239] 26. O método da modalidade 25, em que mais de 85% das

células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma.

[00240] 27. O método de qualquer uma das modalidades 23-26, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00241] 28. O método da modalidade 27, em que o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia.

[00242] 29. O método de qualquer uma das modalidades 23-28, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil.

[00243] 30. O método de qualquer uma das modalidades 23-29, em que o câncer pancreático é não ressecável.

[00244] 31. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

[00245] 32. O método da modalidade 31, em que o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa.

[00246] 33. O método da modalidade 31 ou modalidade 32, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00247] 34. O método da modalidade 33, em que, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00248] 35. O método de qualquer uma das modalidades 31-34, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00249] 36. O método de qualquer uma das modalidades 31-35, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial.

[00250] 37. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer de bexiga.

- [00251] 38. O método da modalidade 37, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.
- [00252] 39. O método da modalidade 38, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.
- [00253] 40. O método de qualquer uma das modalidades 37-39, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina.
- [00254] 41. O método de qualquer uma das modalidades 37-40, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga.
- [00255] 42. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer endometrial.
- [00256] 43. O método da modalidade 42, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.
- [00257] 44. O método da modalidade 43, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.
- [00258] 45. O método de qualquer uma das modalidades 42-44, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação.
- [00259] 46. O método de qualquer uma das modalidades 42-45, em que o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina.
- [00260] 47. O método de qualquer uma das modalidades 42-46, em que o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel.
- [00261] 48. O método de qualquer uma das modalidades 42-47, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial.
- [00262] 49. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o

câncer é câncer de esôfago.

[00263] 50. O método da modalidade 49, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00264] 51. O método da modalidade 50, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00265] 52. O método de qualquer uma das modalidades 49-51, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, e um inibidor do ponto de verificação.

[00266] 53. O método de qualquer uma das modalidades 49-52, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe.

[00267] 54. O método de qualquer uma das modalidades 49-53, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago.

[00268] 55. O método de qualquer uma das modalidades 1-8, em que o câncer é câncer de próstata.

[00269] 56. O método da modalidade 55, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00270] 57. O método da modalidade 56, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00271] 58. O método de qualquer uma das modalidades 55-57, em que o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração.

[00272] 59. O método de qualquer uma das modalidades 55-58, em que o sujeito experimentou metástase óssea.

[00273] 60. O método de qualquer uma das modalidades 55-59, em que

o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno.

[00274] 61. O método de qualquer uma das modalidades 55-60, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel.

[00275] 62. O método de qualquer uma das modalidades 55-61, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata.

[00276] 63. O método de qualquer uma das modalidades 1-62, em que o câncer é um câncer em estágio avançado.

[00277] 64. O método da modalidade 63, em que o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou estágio 4.

[00278] 65. O método da modalidade 63 ou 64, em que o câncer em estágio avançado é câncer metastático.

[00279] 66. O método de qualquer uma das modalidades 1-65, em que o câncer é câncer recorrente.

[00280] 67. O método de qualquer uma das modalidades 1-66, em que o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio.

[00281] 68. O método de qualquer uma das modalidades 1-67, em que o monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00282] 69. O método de qualquer uma das modalidades 1-68, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal, ou um fragmento de ligação de antígeno monoclonal do mesmo.

[00283] 70. O método de qualquer uma das modalidades 1-69, em que

o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende:

(i) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(ii) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2; e

(iii) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

em que a região variável de cadeia leve compreende:

(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6.

[00284] 71. O método de qualquer uma das modalidades 1-70, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

[00285] 72. O método de qualquer uma das modalidades 1-71, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de

SEQ ID NO:8.

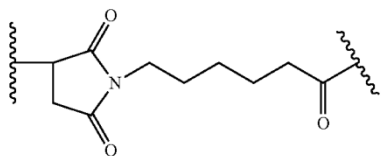
[00286] 73. O método de qualquer uma das modalidades 1-72, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe.

[00287] 74. O método de qualquer uma das modalidades 1-73, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e o monometil auristatina.

[00288] 75. O método da modalidade 74, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

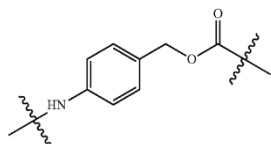
[00289] 76. O método da modalidade 75, em que o ligante de peptídeo clivável apresenta uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



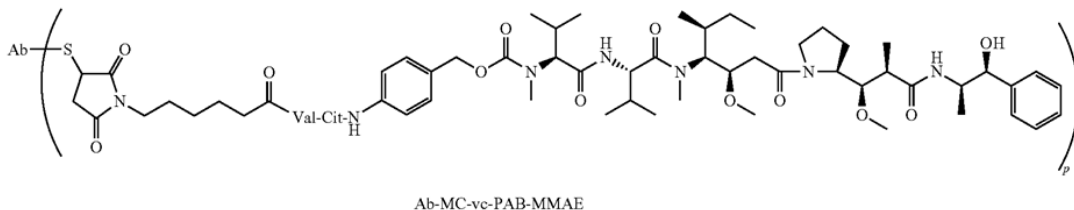
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00290] 77. O método de qualquer uma das modalidades 74-76, em que o ligante é anexado aos resíduos de sulfidrina do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00291] 78. O método da modalidade 77, em que o ligante é anexado ao monometil auristatina E (MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo de sulfidrila do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00292] 79. O método da modalidade 78, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00293] 80. O método de qualquer uma das modalidades 1-79, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe vedotina.

[00294] 81. O método de qualquer uma das modalidades 1-80, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00295] 82. O método de qualquer uma das modalidades 1-81, em que pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer expressam TF.

[00296] 83. O método de qualquer uma das modalidades 1-82, em que um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito é melhorado após a administração do conjugado anticorpo-fármaco com relação a uma linha de base.

[00297] 84. O método da modalidade 83, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para

resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral e nível de antígeno específico de próstata (PSA).

[00298] 85. O método de qualquer uma das modalidades 55-62, em que o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00299] 86. O método de qualquer uma das modalidades 1-85, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00300] 87. O método de qualquer uma das modalidades 1-86, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

[00301] 88. O método de qualquer uma das modalidades 1-87, em que o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca

de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00302] 89. O método de qualquer uma das modalidades 1-88, em que o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00303] 90. O método de qualquer uma das modalidades 1-89, em que a duração de resposta ao conjugado anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00304] 91. O método de qualquer uma das modalidades 1-90, em que o sujeito apresenta um ou mais efeitos adversos, e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos.

[00305] 92. O método de qualquer uma das modalidades 1-90, em que o sujeito está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para prevenir ou reduzir a gravidade do um ou mais efeitos adversos.

[00306] 93. O método da modalidade 91 ou modalidade 92, em que o um ou mais efeitos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00307] 94. O método da modalidade 91 ou modalidade 92, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior.

[00308] 95. O método da modalidade 91 ou modalidade 92, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave.

[00309] 96. O método da modalidade 91 ou modalidade 92, em que o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00310] 97. O método de qualquer uma das modalidades 1-96, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado como uma monoterapia.

[00311] 98. O método de qualquer uma das modalidades 1-97, em que o sujeito é um humano.

[00312] 99. O método de qualquer uma das modalidades 1-98, em que o conjugado anticorpo-fármaco é em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacologicamente aceitável.

[00313] 100. Um estojo compreendendo:

(a) uma dosagem que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-

TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo; e

(b) instruções para usar conjugado de o anticorpo e fármaco de acordo com o método de qualquer uma das modalidades 1-99.

[00314] 101. Um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para uso no tratamento de câncer em um sujeito, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado ao sujeito em uma dose que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

[00315] 102. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 101, em que a dose é cerca de 2,0 mg/kg.

[00316] 103. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 101, em que a dose é 2,0 mg/kg.

[00317] 104. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-103, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00318] 105. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-104, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00319] 106. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-105, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00320] 107. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-105, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recidiva após o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00321] 108. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-105, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00322] 109. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer colorretal.

[00323] 110. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 109, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00324] 111. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 110, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00325] 112. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 109-111, em que o câncer colorretal é não operável.

[00326] 113. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 109-112, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe.

[00327] 114. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 109-113, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação.

[00328] 115. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena.

- [00329] 116. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 115, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa.
- [00330] 117. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 115 ou modalidade 116, em que o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta histologia predominante escamosa.
- [00331] 118. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 117, em que mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa.
- [00332] 119. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 115, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma.
- [00333] 120. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 115-119, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.
- [00334] 121. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 120, em que o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.
- [00335] 122. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 115-121, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.
- [00336] 123. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer pancreático.
- [00337] 124. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 123, em que o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino.
- [00338] 125. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 123 ou modalidade 124, em que o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante.
- [00339] 126. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade

125, em que mais de 85% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma.

[00340] 127. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 123-126, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00341] 128. O método da modalidade 127, em que o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia.

[00342] 129. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 123-128, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil.

[00343] 130. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 123-129, em que o câncer pancreático é não ressecável.

[00344] 131. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

[00345] 132. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 131, em que o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa.

[00346] 133. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 131 ou modalidade 132, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00347] 134. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 133, em que, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00348] 135. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 131-134, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00349] 136. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma

das modalidades 131-135, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial.

[00350] 137. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00351] 138. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 137, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00352] 139. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 138, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00353] 140. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 137-139, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina.

[00354] 141. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 137-140, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga.

[00355] 142. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer endometrial.

[00356] 143. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 142, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00357] 144. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 143, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00358] 145. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 142-144, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação.

[00359] 146. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 142-145, em que o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina.

[00360] 147. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 142-146, em que o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel.

[00361] 148. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 142-147, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial.

[00362] 149. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer de esôfago.

[00363] 150. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 149, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00364] 151. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 150, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00365] 152. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 149-151, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00366] 153. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 149-152, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe.

[00367] 154. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 149-153, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago.

[00368] 155. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-108, em que o câncer é câncer de próstata.

[00369] 156. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 155, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a

progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00370] 157. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 156, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00371] 158. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-157, em que o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração.

[00372] 159. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-158, em que o sujeito experimentou metástase óssea.

[00373] 160. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-159, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno.

[00374] 161. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-160, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel.

[00375] 162. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-161, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata.

[00376] 163. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-162, em que o câncer é um câncer em estágio avançado.

[00377] 164. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 163, em que o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou estágio 4.

[00378] 165. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 163 ou 164, em que o câncer em estágio avançado é câncer metastático.

[00379] 166. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma

das modalidades 101-165, em que o câncer é câncer recorrente.

[00380] 167. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-166, em que o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio.

[00381] 168. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-167, em que o monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00382] 169. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-168, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal, ou um fragmento de ligação de antígeno monoclonal do mesmo.

[00383] 170. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-169, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende:

(i) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(ii) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2; e

(iii) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

em que a região variável de cadeia leve compreende:

(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido

de SEQ ID NO:6.

[00384] 171. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-170, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

[00385] 172. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-171, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

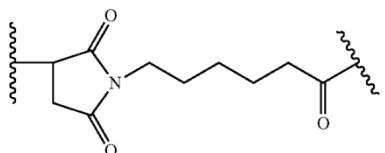
[00386] 173. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-172, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe.

[00387] 174. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-173, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e o monometil auristatina.

[00388] 175. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 174, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

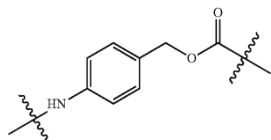
[00389] 176. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 175, em que o ligante de peptídeo clivável apresenta uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



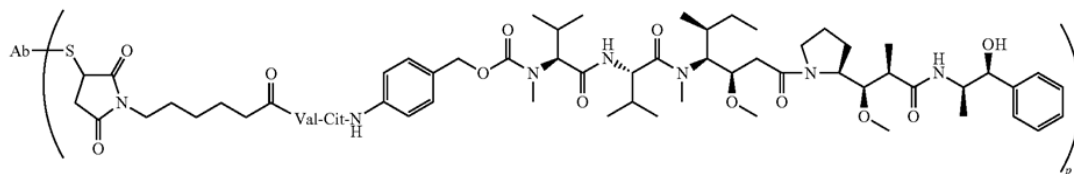
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00390] 177. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 174-176, em que o ligante é anexado aos resíduos de sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00391] 178. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 177, em que o ligante é anexado ao monometil auristatina E (MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo de sulfidrila do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00392] 179. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 178, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00393] 180. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-179, em que o conjugado anticorpo-fármaco é

tisotumabe vedotina.

[00394] 181. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-180, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00395] 182. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-181, em que pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer expressam TF.

[00396] 183. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-182, em que um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito é melhorado após a administração do conjugado anticorpo-fármaco com relação a uma linha de base.

[00397] 184. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 183, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral e nível de antígeno específico de próstata (PSA).

[00398] 185. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 155-162, em que o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de

35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00399] 186. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-185, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00400] 187. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-186, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

[00401] 188. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-187, em que o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00402] 189. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma

das modalidades 101-188, em que o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00403] 190. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-189, em que a duração de resposta ao conjugado anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00404] 191. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-190, em que o sujeito apresenta um ou mais efeitos adversos, e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos.

[00405] 192. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-190, em que o sujeito está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para prevenir ou reduzir a gravidade do um ou mais efeitos adversos.

[00406] 193. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 191 ou modalidade 192, em que o um ou mais efeitos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00407] 194. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 191 ou modalidade 192, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior.

[00408] 195. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 191 ou modalidade 192, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave.

[00409] 196. O conjugado anticorpo-fármaco para uso da modalidade 191 ou modalidade 192, em que o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00410] 197. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-196, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado como uma monoterapia.

[00411] 198. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-197, em que o sujeito é um humano.

[00412] 199. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 101-198, em que o conjugado anticorpo-fármaco é em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[00413] 200. Uso de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF) para a fabricação de um medicamento para tratar câncer em um sujeito, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo,

ou um derivado funcional do mesmo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

[00414] 201. O uso da modalidade 200, em que a dose é cerca de 2,0 mg/kg.

[00415] 202. O uso da modalidade 200, em que a dose é 2,0 mg/kg.

[00416] 203. O uso de qualquer uma das modalidades 200-202, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00417] 204. O uso de qualquer uma das modalidades 200-203, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00418] 205. O uso de qualquer uma das modalidades 200-204, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00419] 206. O uso de qualquer uma das modalidades 200-204, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recidiva após o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00420] 207. O uso de qualquer uma das modalidades 200-204, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

[00421] 208. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer colorretal.

[00422] 209. O uso da modalidade 208, em que o sujeito que recebeu a

terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00423] 210. O uso da modalidade 209, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00424] 211. O uso de qualquer uma das modalidades 208-210, em que o câncer colorretal é não operável.

[00425] 212. O uso de qualquer uma das modalidades 208-211, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe.

[00426] 213. O uso de qualquer uma das modalidades 208-212, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação.

[00427] 214. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena.

[00428] 215. O uso da modalidade 214, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa.

[00429] 216. O uso da modalidade 214 ou modalidade 215, em que o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta histologia predominante escamosa.

[00430] 217. O uso da modalidade 216, em que mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa.

[00431] 218. O uso da modalidade 214, em que o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma.

[00432] 219. O uso de qualquer uma das modalidades 214-218, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

- [00433] 220. O uso da modalidade 219, em que o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.
- [00434] 221. O uso de qualquer uma das modalidades 214-220, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.
- [00435] 222. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer pancreático.
- [00436] 223. O uso da modalidade 222, em que o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino.
- [00437] 224. O uso da modalidade 222 ou modalidade 223, em que o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante.
- [00438] 225. O uso da modalidade 224, em que mais de 85% do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma.
- [00439] 226. O uso de qualquer uma das modalidades 222-225, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.
- [00440] 227. O uso da modalidade 226, em que o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia.
- [00441] 228. O uso de qualquer uma das modalidades 222-227, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil.
- [00442] 229. O uso de qualquer uma das modalidades 222-228, em que o câncer pancreático é não ressecável.
- [00443] 230. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.
- [00444] 231. O uso da modalidade 230, em que o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa.
- [00445] 232. O uso da modalidade 230 ou modalidade 231, em que o

sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00446] 233. O uso da modalidade 232, em que, o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00447] 234. O uso de qualquer uma das modalidades 230-233, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00448] 235. O uso de qualquer uma das modalidades 230-234, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial.

[00449] 236. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00450] 237. O uso da modalidade 236, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00451] 238. O uso da modalidade 237, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00452] 239. O uso de qualquer uma das modalidades 236-238, em que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina.

[00453] 240. O uso de qualquer uma das modalidades 236-239, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga.

[00454] 241. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer endometrial.

[00455] 242. O uso da modalidade 241, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00456] 243. O uso das modalidades 242, em que o sujeito recebeu 1, 2

ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00457] 244. O uso de qualquer uma das modalidades 241-243, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação.

[00458] 245. O uso de qualquer uma das modalidades 241-244, em que o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina.

[00459] 246. O uso de qualquer uma das modalidades 241-245, em que o sujeito foi previamente tratado com paclitaxel.

[00460] 247. O uso de qualquer uma das modalidades 241-246, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial.

[00461] 248. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer de esôfago.

[00462] 249. O uso da modalidade 248, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00463] 250. O uso da modalidade 249, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00464] 251. O uso de qualquer uma das modalidades 248-250, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

[00465] 252. O uso de qualquer uma das modalidades 248-251, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe.

[00466] 253. O uso de qualquer uma das modalidades 248-252, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou

ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago.

[00467] 254. O uso de qualquer uma das modalidades 200-207, em que o câncer é câncer de próstata.

[00468] 255. O uso da modalidade 254, em que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

[00469] 256. O uso da modalidade 255, em que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

[00470] 257. O uso de qualquer uma das modalidades 254-256, em que o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração.

[00471] 258. O uso de qualquer uma das modalidades 254-257, em que o sujeito experimentou metástase óssea.

[00472] 259. O uso de qualquer uma das modalidades 254-258, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno.

[00473] 260. O uso de qualquer uma das modalidades 254-259, em que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel.

[00474] 261. O uso de qualquer uma das modalidades 254-260, em que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata.

[00475] 262. O uso de qualquer uma das modalidades 200-261, em que o câncer é um câncer em estágio avançado.

[00476] 263. O uso da modalidade 262, em que o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou estágio 4.

[00477] 264. O uso da modalidade 262 ou 263, em que o câncer em

estágio avançado é câncer metastático.

[00478] 265. O uso de qualquer uma das modalidades 200-264, em que o câncer é câncer recorrente.

[00479] 266. O uso de qualquer uma das modalidades 200-265, em que o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio.

[00480] 267. O uso de qualquer uma das modalidades 200-266, em que o monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00481] 268. O uso de qualquer uma das modalidades 200-267, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal, ou um fragmento de ligação de antígeno monoclonal do mesmo.

[00482] 269. O uso de qualquer uma das modalidades 200-268, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende:

(i) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(ii) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2; e

(iii) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

em que a região variável de cadeia leve compreende:

(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido

de SEQ ID NO:6.

[00483] 270. O uso de qualquer uma das modalidades 200-269, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

[00484] 271. O uso de qualquer uma das modalidades 200-270, em que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

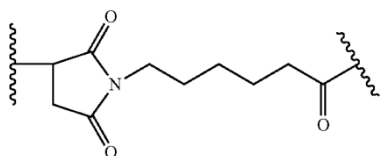
[00485] 272. O uso de qualquer uma das modalidades 200-271, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe.

[00486] 273. O uso de qualquer uma das modalidades 200-272, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e o monometil auristatina.

[00487] 274. O uso da modalidade 273, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00488] 275. O uso da modalidade 274, em que o ligante de peptídeo clivável apresenta uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

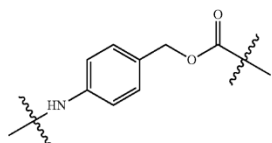
a) MC é:



,

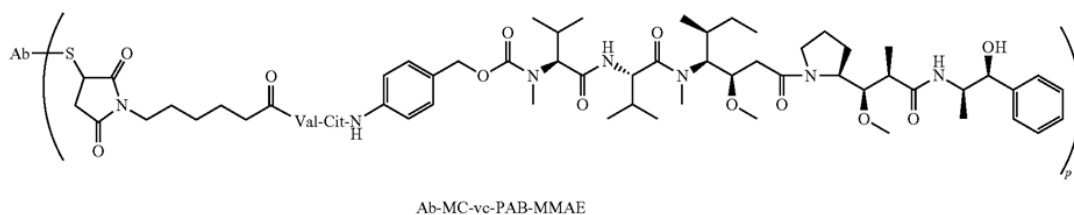
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00489] 276. O uso de qualquer uma das modalidades 273-275, em que o ligante é anexado aos resíduos de sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00490] 277. O uso da modalidade 273, em que o ligante é anexado ao monometil auristatina E (MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo de sulfidrila do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

[00491] 278. O uso da modalidade 277, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00492] 279. O uso de qualquer uma das modalidades 200-278, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisetumabe vedotina.

[00493] 280. O uso de qualquer uma das modalidades 200-279, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00494] 281. O uso de qualquer uma das modalidades 200-280, em que pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%,

pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer expressam TF.

[00495] 282. O uso de qualquer uma das modalidades 200-281, em que um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito é melhorado após a administração do conjugado anticorpo-fármaco com relação a uma linha de base.

[00496] 283. O uso da modalidade 282, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral e nível de antígeno específico de próstata (PSA).

[00497] 284. O uso de qualquer uma das modalidades 254-261, em que o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00498] 285. O uso de qualquer uma das modalidades 200-284, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%,

pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00499] 286. O uso de qualquer uma das modalidades 200-285, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

[00500] 287. O uso de qualquer uma das modalidades 200-286, em que o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00501] 288. O uso de qualquer uma das modalidades 200-287, em que o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00502] 289. O uso de qualquer uma das modalidades 200-288, em que

a duração de resposta ao conjugado anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

[00503] 290. O uso de qualquer uma das modalidades 200-289, em que o sujeito apresenta um ou mais efeitos adversos, e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos.

[00504] 291. O uso de qualquer uma das modalidades 200-290, em que o sujeito está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para prevenir ou reduzir a gravidade do um ou mais efeitos adversos.

[00505] 292. O uso da modalidade 290 ou modalidade 291, em que o um ou mais efeitos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00506] 293. O uso da modalidade 290 ou modalidade 291, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior.

[00507] 294. O uso da modalidade 290 ou modalidade 291, em que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave.

[00508] 295. O uso da modalidade 290 ou modalidade 291, em que o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e/ou ceratite, e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um

colírio esteroide.

[00509] 296. O uso de qualquer uma das modalidades 200-295, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado como uma monoterapia.

[00510] 297. O uso de qualquer uma das modalidades 200-296, em que o sujeito é um humano.

[00511] 298. O uso de qualquer uma das modalidades 200-297, em que o conjugado anticorpo-fármaco é em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêuticamente aceitável.

## **EXEMPLOS**

### **Exemplo 1: Um estudo de fase II de tisotumabe vedotina em subjects com doença avançada localmente ou metastática em tumores sólidos selecionados.**

[00512] Tisotumabe vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco compreendendo uma imunoglobulina monoclonal humana G1 alvejada por TF (subtipo  $\kappa$ ), conjugada por meio de um ligante de valina citrulina clivável por protease ao fármaco monometil auristatina E (MMAE), um análogo da dolastatina 10. Níveis elevados e diferenciais de TF foram observados nas membranas de células neoplásicas, bem como no endotélio associado ao tumor em cânceres múltiplos, incluindo SCCHN, NSCLC, câncer colorretal e câncer pancreático. Tisotumabe vedotina alveja seletivamente TF para liberar uma carga útil tóxica clinicamente validada para as células tumorais (FIG. 1). Vide Breij EC et al. *Cancer Res.* 2014;74(4):1214-1226 e Chu AJ. *Int J Inflam.* 2011, 2011: ID do Artigo 367284; doi: 10.4061/2011/367284. Dolastatinas e auristatinas pertencem a uma classe de quimioterapias que atua como agentes de interrupção de microtúbulos.

[00513] Este estudo avalia a eficiência, segurança e tolerabilidade de 2,0 mg/kg de tisotumabe vedotina em pacientes com câncer colorretal inoperável, previamente tratado e localmente avançado, ou metastático,

câncer de pulmão de célula não pequena com histologia predominante escamosa (NSCLC escamosa), adenocarcinoma pancreático exócrino, carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço (SCCHN), câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata. Embora as opções terapêuticas de segunda e terceira linha estejam disponíveis para as populações de paciente neste estudo, as taxas de resposta são baixas (ORRs de 15% ou menos) e a sobrevivência a longo prazo é pequena. Pacientes com câncer colorretal ou pancreático avançado localmente ou metastático, NSCLC escamoso, SCCHN, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata, cuja doença progrediu após primeira e subsequente linhas de tratamento, apresentam necessidade médica significativa não atendida em relação à terapias que podem melhorar significativamente seu prognóstico.

#### Métodos

[00514] Este teste multicêntrico, aberto, global é projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade e atividade de tisetumabe vedotina para o tratamento de tumores sólidos selecionados. Pacientes elegíveis têm pelo menos 18 anos de idade com câncer inoperável, avançado localmente ou metastático. Pacientes são registrados em um de 8 coortes, com base no tipo de tumor, incluindo câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena apenas com histologia de célula escamosa (NSCLC escamoso), adenocarcinoma pancreático exócrino, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (SCCHN), câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

[00515] Em todos os pacientes elegíveis, tisetumabe vedotina é administrado em uma dose de 2,0 mg/kg como uma infusão IV de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de 21 dias (Q3W). Para pacientes que pesam mais de 100 kg, a dosagem é limitada em 200 mg por infusão. Uma dose individual pode ser modificada com base nos efeitos adversos relacionados ao

tratamento. A resposta é avaliada a cada 6 semanas para os primeiros 6 meses, a cada 12 semanas nos próximos 6 meses, e a seguir a cada 6 meses depois disso. RECIST v1.1 é usado pelo investigador para pontuar respostas para desfechos primários e secundários, bem como progressão. As respostas objetivas são confirmadas com varreduras repetidas 4-6 semanas após a primeira documentação de resposta.

[00516] Critérios de inclusão e critérios de exclusão para pacientes registrados no teste são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Lista de critérios de inclusão e exclusão

<p><b>Critérios de inclusão</b></p>	<p>1. Câncer colorretal com recidiva, avançado localmente ou metastático, pancreático, NSCLC escamoso, SCCHN, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago ou câncer de próstata que falharam nas linhas prévias de tratamento sistêmico, da maneira especificada e que não são candidatos para terapia padrão.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer colorretal:</li> </ul> <p>Pacientes com câncer colorretal que experimentaram a progressão da doença durante ou após sua terapia sistêmica mais recente para doença metastática não operável. Aumento isolado em antígeno carcino-embrionário (CEA) não qualificará para entrar no estudo. Pacientes que receberam terapia prévia com cada um dos seguintes agentes, se elegível: uma fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e/ou bevacizumabe. Pacientes com tumores tipo selvagem RAS previamente testados/conhecidos, e/ou tumores MSI-H previamente testados/conhecidos poderiam receber cetuximabe ou panitumumabe e CPI, se elegíveis. Pacientes podem receber não mais que 3 regimes sistêmicos no ambiente metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSCLC:</li> </ul> <p>Pacientes com NSCLC têm que apresentar histologia escamosa predominante (<math>\geq 85\%</math> de células) e devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua terapia sistêmica mais recente para doença avançada localmente ou metastática. Pacientes devem ter recebido terapia prévia com um regime a base de platina e um CPI, se elegíveis para tal terapia. Pacientes devem ter recebido não mais que 2 regimes sistêmicos no ambiente localmente avançado ou metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenocarcinoma pancreático exócrino:</li> </ul> <p>Pacientes com adenocarcinoma pancreático exócrino devem apresentar histologia de adenocarcinoma predominante (<math>\geq 85\%</math> de células) e devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença avançada localmente ou metastática. Aumento isolado em CA 19-9 ou CEA não qualificará para entrada no estudo. Pacientes devem ter recebido terapia prévia com um regime a base de gecitabina ou a base de 5-FU, se elegíveis para tal terapia. Pacientes devem ter recebido não mais que 1 regime sistêmico no ambiente não ressecável ou metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCCHN:</li> </ul> <p>Pacientes com SCCHN devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença recorrente ou metastática. Pacientes não devem apresentar tumores que envolvem ou são adjacentes à maioria dos vasos sanguíneos, ou um histórico de radiação envolvendo a maioria dos vasos sanguíneos no campo da radiação. Pacientes devem ter recebido terapia prévia com um regime a base de platina, e/ou um CPI, se elegíveis para tal terapia. Pacientes elegíveis para receber terapia anti-EGFR devem ter recebido terapia anti-EGFR antes de entrar no estudo. Pacientes devem ter recebido não mais que 2 regimes sistêmicos no ambiente recorrente/metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de bexiga:</li> </ul> <p>Pacientes com câncer de bexiga devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença avançada localmente ou metastática. Pacientes devem ter recebido não mais que 3 regimes sistêmicos no ambiente recorrente/metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer endometrial:</li> </ul>
-------------------------------------	--

<p>Pacientes com câncer endometrial devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença avançada localmente ou metastática. Pacientes devem ter recebido não mais que 3 regimes sistêmicos no ambiente recorrente/metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de esôfago:</li> </ul> <p>Pacientes com câncer de esôfago devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença avançada localmente ou metastática. Pacientes devem ter recebido não mais que 3 regimes sistêmicos no ambiente recorrente/metastático.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de próstata:</li> </ul> <p>Pacientes com câncer de próstata devem ter experimentado a progressão da doença durante ou após sua mais recente terapia sistêmica para doença avançada localmente ou metastática. Pacientes devem ter recebido não mais que 3 regimes sistêmicos no ambiente recorrente/metastático.</p> <p>2. Doença mensurável, de acordo com RECIST v1.1, da maneira avaliada pelo investigador.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um mínimo de uma lesão não nodal de <math>\geq 10</math> mm no maior diâmetro de uma área não irradiada. Se lesão(s) alvo for(em) localizada(s) apenas na área previamente irradiada, o paciente pode ser registrado apenas se tiver demonstrado a progressão na lesão “em campo”, e mediante aprovação do monitor médico do patrocinador.</li> <li>• Lesão de linfonodo <math>\geq 15</math> mm no menor diâmetro de uma área não irradiada.</li> </ul> <p>3. Idade 18 anos ou mais.</p> <p>4. Um escore do estado geral do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1.</p> <p>5. Os seguintes dados de laboratório de linha de base:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contagem absoluta de neutrófilo (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math> avaliada pelo menos 2 semanas após suporte de fator de crescimento, se aplicável.</li> <li>• contagem de plaqueta <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math> avaliada pelo menos 2 semanas após transfusão com produtos sanguíneos.</li> <li>• hemoglobina <math>\geq 5,6</math> mmol/L (9,0 g/dL) avaliada pelo menos 2 semanas após transfusão com produtos de sangue, e/ou suporte de fator de crescimento.</li> <li>• bilirrubina sérica <math>\leq 1,5</math> x limite superior de bilirrubina normal (ULN) ou direta <math>\leq 2</math> x ULN em pacientes diagnosticados com síndrome de Gilbert.</li> <li>• taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) <math>\geq 60</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> usando a equação do estudo de dieta de modificação em doença renal (MDRD) se aplicável.</li> <li>• alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) <math>\leq 2,5</math> x ULN. (Se tumor/metástases hepáticas estiverem presentes, a seguir <math>\leq 5</math> x ULN é permitido).</li> </ul> <p>6. Estado de coagulação aceitável:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Razão normalizada internacional (INR) <math>\leq 1,2</math> sem terapia anticoagulação.</li> <li>• Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) <math>\leq 1,25</math> ULN.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes nos coortes de câncer colorretal e pancreático que recebem terapia de anticoagulação devem estar em uma dose estacionária (sem titulação ativa) por pelo menos 4 semanas antes da triagem, e devem apresentar um INR <math>\leq 2,5</math> para elegibilidade. Uso concorrente de ácido acetilsalicílico profilático (ASA, por exemplo, aspirina) para pacientes em terapia de anticoagulação é proibido. Pacientes no SCCHN e NSCLC que receberam terapia de anticoagulação não devem ser registrados.</li> </ul> <p>7. Expectativa de vida de pelo menos 3 meses</p> <p>8. Pacientes de potencial de gravidez, nas seguintes condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Devem apresentar um resultado de teste de gravidez de urina e sérico negativo (sensibilidade mínima 25 mU/mL ou unidades equivalentes de gonadotrofina coriônica beta humana [<math>\beta</math>-hCG]) em 7 dias antes da primeira dose de tisotumabe vedotina. Pacientes com resultados falso positivo e verificação documentada de que a paciente não está grávida são elegíveis para participação.</li> <li>Devem concordar em não tentar engravidar durante o estudo, e por pelo menos 6 meses após a dose final de administração do fármaco do estudo.</li> <li>Devem concordar em não amamentar ou doar óvulos, começando no momento do consentimento informado e continuando por 6 meses após a dose final de administração de fármaco do estudo</li> <li>Se sexualmente ativos de uma maneira que pode levar à gravidez, deve usar consistentemente 2 métodos altamente eficientes para controle de natalidade, iniciado no momento do consentimento informado e continuando por todo o estudo, e por pelo menos 6 meses após a dose final de administração de fármaco do estudo.</li> </ol> <p>9. Pacientes que podem ser pais, nas seguintes condições:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Devem concordar em não doar esperma, iniciado no momento do consentimento informado</li> </ol>
--

	<p>e continuando por todo o período do estudo, e por pelo menos 6 meses após a administração final de fármaco do estudo.</p> <p>b. Se sexualmente ativo com uma pessoa com potencial de gravidez de uma maneira que pode levar à gravidez, devem usar consistentemente 2 métodos altamente específicos para controle da natalidade, iniciando no momento do consentimento informado e continuando por todo o estudo, e por pelo menos 6 meses após a dose final de administração de fármaco do estudo.</p> <p>c. Se sexualmente ativo com uma pessoa que está grávida ou amamentando, deve usar consistentemente uma de 2 opções de contracepção, iniciando no momento do consentimento informado e continuando por todo o estudo, e por pelo menos 6 meses após a dose final de administração de fármaco do estudo.</p> <p>10. Capazes de prover tecido fresco para análise de biomarcador de uma parte principal recentemente obtida, ou biópsia excisional de uma lesão tumoral. Se disponível, o tecido tumoral arquivado também é solicitado para análise de biomarcador adicional.</p> <p>11. O paciente ou o representante legalmente autorizado do paciente deve fornecer consentimento informado por escrito.</p>
<b>Crítérios de exclusão</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes com histologias neuroendócrinas ou sarcomatoide primárias.</li> <li>2. Hematológico: Deficiências na coagulação anteriores e atuais conhecidas, levando a um risco aumentado de sangramento; hemorragia alveolar difusa a partir de vasculite; diástese hemorrágica conhecida; grande sangramento contínuo; trauma com risco aumentado de sangramento com risco de vida ou histórico de traumatismo craniano grave ou cirurgia intracraniana em 8 semanas de entrada de teste.</li> <li>3. Cardiovascular: Doença cardíaca clinicamente significativa, incluindo angina instável, infarto agudo do miocárdio 6 meses antes da triagem; qualquer histórico médico de insuficiência cardíaca congestiva (Grau III ou IV, da maneira classificada pela <i>New York Heart Association</i>), qualquer histórico médico de fração de ejeção cardíaca diminuída de &lt;45%.</li> <li>4. Oftalmológico: Doença superficial ocular ativa na linha de base. Uma avaliação ocular deve ser confirmada por um oftalmologista na triagem. Pacientes com qualquer episódio prévio de conjuntivite cicatricial ou síndrome de Steven Johnson (da maneira avaliada pelo investigador) são inelegíveis.</li> <li>5. Histórico de uma outra malignidade em 3 anos antes da primeira dose do fármaco do estudo, ou qualquer evidência de doença residual de uma malignidade previamente diagnosticada. Exceções são malignidades com um risco insignificante de metástase ou morte (por exemplo, sobrevivência geral de 5 anos <math>\geq 90\%</math>), tal como carcinoma tratado adequadamente <i>in situ</i> do colo uterino, carcinoma de pele não melanoma, câncer de próstata localizado, carcinoma ductal <i>in situ</i> ou câncer uterino em estágio I.</li> <li>6. Lesões adjacentes ou que envolvem sítios anatômicos críticos, incluindo vasos sanguíneos principais, doença do mediastino e leptomeníngea.       <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Doença do intestino inflamatório, incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa.</li> <li>8. Doença inflamatória da pele em curso, aguda ou crônica.</li> <li>9. Dor relacionada ao tumor descontrolado</li> </ol> </li> <li>10. Doença inflamatória pulmonar, incluindo asma moderada e grave, e doença pulmonar obstrutiva crônica, que exige terapia médica crônica</li> <li>11. Medicamentos ou regimes de tratamento:       <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em relação aos pacientes com SCCHN ou NSCLC, anticoagulação terapêutica não é permitida. Em relação aos pacientes com cânceres colorretal ou pancreático, terapia terapêutica de anticoagulação é permitida se o paciente não estiver mais sendo titulado ativamente em relação à anticoagulação. Para a terapia de anticoagulação oral, pacientes colorretais e pancreáticos deve estar em doses estacionárias por pelo menos 4 semanas antes da primeira dose de fármaco do estudo.</li> <li>• Tratamento profilático crônico com ASA (por exemplo, aspirina) em combinação com outra terapia de anticoagulação é proibido.           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose cumulativa de corticosteroide <math>\geq 150</math> mg (prednisona ou doses equivalentes de corticosteroides) em 2 semanas da primeira administração de tisotumabe vedotina é proibida.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>12. Cirurgia/procedimentos: Procedimento cirúrgico de grande porte (definido como uma cirurgia que exige internação do paciente de pelo menos 48 horas) em 4 semanas ou biópsia excisional em 7 dias antes da primeira administração de fármaco do estudo. Pacientes que planejaram cirurgia de grande porte durante o período de tratamento devem ser excluídos do teste.</li> <li>13. Receber uma vacina com micro-organismo vivo em 30 dias antes da primeira dose de tratamento do teste. Exemplos de vacinas de micro-organismo vivo incluem, mas sem limitação, as seguintes: vacina para sarampo, caxumba, rubéola, varicela/zoster (catapora),</li> </ol>

	<p>febre amarela, raiva, bacilo de Calmette–Guérin e tifoide. Vacinas sazonais de influenza para injeção são em geral vacinas de vírus mortos e são permitidas; entretanto, vacinas para influenza intranasais (por exemplo, FLUMIST<sup>®</sup>) são vacinas de micro-organismo vivo atenuado e não são permitidas.</p> <p>14. Grau periférico de neuropatia <math>\geq 2</math>.</p> <p>15. Pacientes com sintomas ou sinais de obstrução gastrointestinal e que exigem hidratação e/ou nutrição parental.</p> <p>16. Terapia prévia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualquer tratamento prévio com fármacos derivados de MMAE.</li> <li>• Radioterapia em 21 dias antes da primeira administração do fármaco do estudo. Pacientes devem ser recuperados de todas as toxicidades relacionadas à radiação. Pelo menos 42 dias devem passar da última administração de quimio-radioterapia.</li> <li>• Moléculas pequenas, quimioterapia, imunoterapia, agentes biológicos, agentes experimentais ou qualquer outra terapia anti-tumor em 21 dias antes da primeira administração do fármaco do estudo. Se a doença subjacente estiver progredindo no tratamento, pacientes podem se registrar em 21 dias mediante aprovação do monitor médico do patrocinador. Pacientes devem ter se recuperado de todas as toxicidades relacionadas.</li> </ul> <p>17. Qualquer infecção viral, bacteriana ou fúngica descontrolada grau 3 ou superior (pelo NCI CTCAE v5.0) em 2 semanas antes da primeira dose de tisotumabe vedotina. Profilaxia antimicrobiana de rotina é permitida.</p> <p>18. Soropositividade conhecida do vírus da imunodeficiência humana; histórico médico conhecido de infecção por hepatite B ou C.</p> <p>19. Histórico conhecido de metástase cerebral ou metástase cerebral ativa. Pacientes com sintomas de metástase cerebral devem ser triados em relação à esta condição antes do registro.</p> <p>20. Pacientes que estão amamentando, grávidas ou planejando se tornar grávidas, a partir do período de consentimento informado até 6 meses após a dose final de administração de fármaco do estudo.</p> <p>21. Hipersensibilidade conhecida a qualquer excipiente contido na formulação do fármaco de tisotumabe vedotina.</p> <p>22. Doença pulmonar grau 3 ou superior não relacionada à malignidade subjacente.</p> <p>23. Outra condição médica subjacente grave que, na opinião do investigador, pode prejudicar a capacidade do paciente de receber ou tolerar o tratamento planejado e acompanhado.</p>
--	--

[00517] Frascos liofilizados contendo 40 mg de tisotumabe vedotina são armazenados em um refrigerador em 2 °C a 8 °C. Tisotumabe vedotina é reconstituído em 4 mL de água, levando à uma solução reconstituída compreendendo 10 mg/mL de tisotumabe vedotina. A tisotumabe vedotina reconstituída é diluída em uma bolsa de infusão de 100 mL de NaCl 0,9%, de acordo com a dose calculada para o paciente receber 2,0 mg/kg de tisotumabe vedotina. Infusão intravenosa é completada em 24 horas após o frasco de tisotumabe vedotina ser reconstituído. Um filtro interno de 0,2 µm é usado para a infusão intravenosa. O volume total de 100 mL da bolsa de infusão preparada é administrado. Nenhum volume é provido. Para pacientes que não toleram o esquema de dosagem especificado no protocolo, reduções de dose são permitidas, a fim de permitir que o paciente continue o tratamento com tisotumabe vedotina (Tabela 2).

**Tabela 2.** Esquema de modificação de dose

<b>Dose prévia de tisotumabe vedotina</b>	<b>Dose reduzida de tisotumabe vedotina</b>
● 2,0 mg/kg (200 mg de dose total máxima)	● 1,3 mg/kg (130 mg dose máxima)
● 1,3 mg/kg (130 mg de dose máxima)	● 0,9 mg/kg (90 mg de dose máxima)
● 0,9 mg/kg (90 mg de dose máxima)	● 0,9 mg/kg* (90 mg de dose máxima)

\*Se o paciente já estiver sendo tratado com tisotumabe vedotina 0,9 mg/kg, a dose de tisotumabe vedotina não é reduzida adicionalmente.

[00518] Objetivos e desfechos são descritos na tabela 3. A taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada é definida como a proporção de pacientes que atingem uma CR ou PR confirmada, de acordo com RECIST v1.1 da maneira avaliada pelo investigador. A ORR confirmada de cada coorte e sua CI de 95% bilateral exata usando o método Clopper-Pearson é calculada.

[00519] ORR confirmada e não confirmada é definida como a proporção de pacientes que atinge uma CR ou PR, de acordo com RECIST v1.1, da maneira avaliada pelo investigador. Estes incluem pacientes com respostas confirmadas, bem como aqueles cujas respostas não foram confirmadas ou ainda não tinham sido avaliadas para confirmação. DCR é definida como a proporção de pacientes que atinge uma CR ou PR, de acordo com RECIST v1.1, da maneira avaliada pelo investigador, ou atende os critérios SD pelo menos uma vez após o início do tratamento do estudo em um intervalo mínimo de 12 semanas. A ORR confirmada e não confirmada e a DCR são estimadas para cada coorte, e as CIs 95% são calculadas usando o método Clopper-Pearson.

[00520] DOR é definido como o tempo a partir da primeira documentação de resposta objetiva (CR ou PR que é subsequentemente confirmada) até a primeira documentação de PD ou morte, em virtude de qualquer causa, o que vier primeiro. TTR é definido como o tempo a partir do início do tratamento do estudo até a primeira documentação da resposta objetiva (CR ou PR que é subsequentemente confirmada). PFS é definido como o tempo a partir do início do tratamento do estudo até a primeira documentação de PD ou morte, em virtude de qualquer causa, qualquer que venha primeiro. OS é definido como o tempo a partir do início do tratamento de estudo até a data da morte, em virtude de qualquer causa. Na ausência de

morte, o tempo de sobrevivência será censurado na última dada conhecida pelo paciente estar vivo (isto é, data do último contato). O DOR, TTR, PFS e OS são estimados para cada coorte usando a metodologia de Kaplan-Meier e as medianas, e CIs 95% associadas são calculadas. Os gráficos de Kaplan-Meier são providos de maneira apropriada. As taxas de PFS de 3 e 6 meses, bem como as taxas OS de 6 e 12 meses, são sumarizadas. Além disso, a TTR de pacientes que atingem uma resposta objetiva é sumarizada.

**Tabela 3. Objetivos e desfechos**

<b>Objetivo primário</b>	<b>Desfechos primários correspondentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ORR confirmada determinada pelo investigador, da maneira medida por RECIST v1.1</li> </ul>
<b>Objetivos Secundários</b>	<b>Desfechos secundários correspondentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina</li> <li>Avaliar preliminarmente a atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina</li> <li>Avaliar a estabilidade e controle de doença</li> <li>Avaliar a durabilidade de resposta em pacientes que respondem ao tisotumabe vedotina               <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar o tempo de respostas</li> </ul> </li> <li>Avaliar sobrevivência livre de progressão (PFS) de pacientes tratados com tisotumabe vedotina</li> <li>Avaliar sobrevivência de pacientes tratados com tisotumabe vedotina</li> <li>Avaliar farmacocinética de tisotumabe vedotina</li> <li>Avaliar imunogenicidade de tisotumabe vedotina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo, incidência, gravidade, seriedade e afinidade de AEs</li> <li>ORR confirmada e não confirmada determinada pelo investigador, da maneira medida por RECIST v 1.1</li> <li>Taxa de controle da doença determinada pelo investigador (DCR), da maneira medida por RECIST v1.1</li> <li>Duração de resposta (DOR) determinada pelo investigador, da maneira medida por RECIST v1.1</li> <li>Tempo para resposta (TTR) determinado pelo investigador, da maneira medida por RECIST v1.1</li> <li>PFS determinado pelo investigador, da maneira medida por RECIST v1.1</li> <li>Sobrevivência geral (OS)</li> <li>Parâmetros PK selecionados para tisotumabe vedotina e MMAE</li> <li>Incidência de anticorpos anti-terapêuticos (ATAs) em tisotumabe vedotina</li> </ul>
<b>Objetivos Adicionais</b>	<b>Desfechos adicionais correspondentes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a relação da expressão de fator tecidual-resposta</li> <li>Avaliar biomarcadores de atividade e resistência biológica, e biomarcadores previsíveis de resposta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relação expressão de TF -resposta após tratamento com tisotumabe vedotina</li> <li>Relação entre biomarcadores no sangue e tecido tumoral em relação à eficiência, segurança ou outros desfechos de biomarcador após tratamento com tisotumabe vedotina</li> </ul>

[00521] Pacientes continuam a receber tratamento com tisotumabe vedotina até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, decisão do investigador, retirada de consentimento, início de uma terapia anticâncer subsequente, finalização do estudo pelo patrocinador, gravidez ou morte, o

que vier primeiro. Pacientes são acompanhados para avaliações de resposta até a progressão da doença, terapia subsequente de câncer, finalização do estudo pelo patrocinador ou morte, o que vier primeiro. Após descontinuação do tratamento, todos os pacientes são acompanhados para terapias subsequentes de câncer e sobrevivência.

[00522] Efeitos adversos de interesse especial incluem efeitos adversos oculares, reações relacionadas à infusão, sangramento aumentado, hemorragia, enzimas hepáticas elevadas, mucosite, neutropenia e neuropatia periférica. A fim de prevenir AEs ocular, as seguintes diretrizes pré-medicação ocular são seguidas: (1) Administração de vasoconstritor ocular local antes da infusão (colírio de tartarato de brimonidina 0,2% ou similar, 3 gotas em cada olho, imediatamente antes do início da infusão; outra forma para ser usada, de acordo com a informação prescrita no produto). Se o paciente não tolerar vasoconstritores oculares devido às reações adversas, o tratamento continuado com os mesmos pode ser parado à discricção do investigador e após discussão com o monitor médico do patrocinador. (2) Uso de almofadas de resfriamento ocular a base de refrigerador durante infusão, por exemplo, máscara ocular THERA PEARL<sup>®</sup> ou similar. Ser aplicado imediatamente antes da infusão, de acordo com as instruções providas com as almofadas de resfriamento ocular. (3) Aplicação de colírios esteroides (colírio de dexametasona 0,1% ou equivalente) durante os primeiros 3 dias de cada ciclo de tratamento (isto é, primeira gota ser fornecida antes do início de infusão; tratamento continua por 72 horas depois disso). Colírios esteroides devem ser administrados como 1 gota em cada olho, 3 vezes ao dia, por 3 dias, ou usado de acordo com a informação prescrita no produto. (4) Uso de colírio lubrificante sem conservantes durante toda a fase de tratamento do teste (isto é, da primeira dose do fármaco do estudo até 30 dias após a última dose de fármaco do estudo). Colírios lubrificantes devem ser administrados de acordo com a informação prescrita no produto. (5) Recomenda-se não usar

lentes de contato enquanto estiver sendo tratado com tisotumabe vedotina, a partir da primeira dose até 30 dias após a última dose de fármaco do estudo.

[00523] Tisotumabe vedotina pode causar reações relacionadas à infusão, incluindo hipersensibilidade grave ou anafilaxia. Sinais e sintomas se desenvolvem em geral durante ou logo após a infusão do fármaco. Em qualquer caso, a IRR clínica significativa é observada durante ou após a primeira infusão de tisotumabe vedotina, ou em ciclos subsequentes de tratamento, o paciente deve ser observado por 2 horas após o final da administração de tisotumabe vedotina para todas as infusões subsequentes. Em todos os momentos durante a infusão, tratamento de emergência imediata de uma reação anafilática, de acordo com padrões institucionais, deve ser assegurado. A fim de tratar possíveis reações anafiláticas, por exemplo, dexametasona 10 mg e epinefrina em uma diluição 1:1.000, ou equivalentes, devem estar sempre disponíveis, junto com equipamento para ventilação assistida.

**Exemplo 2: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em modelos de camundongo com enxerto derivado de paciente e derivado de linhagem celular de carcinoma pulmonar de célula não pequena**

[00524] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada em modelos de camundongo enxertado para carcinoma pulmonar de célula não pequena (NSCLC), tanto no subtipo do carcinoma de célula escamosa (SCC) quanto no adenocarcinoma (AC).

[00525] Um modelo de xenoenxerto (CDX) derivado da linhagem celular NCI-H441 (adenocarcinoma papilar do pulmão, ATCC cat. No. HTB-174) foi induzido por injeção subcutânea no flanco de camundongos SCID imunodeficientes fêmeas, com 200 µL de suspensão de célula tumoral contendo cinco milhões de células no dia 0. Os volumes do tumor foram medidos pelo menos das vezes por semana usando um paquímetro digital. Os volumes do tumor (mm<sup>3</sup>) foram calculados da maneira a seguir: volume do

tumor =  $0,52 \times (\text{tamanho}) \times (\text{largura})^2$ . Camundongos foram tratados por injeção intraperitoneal de tisotumabe vedotina em várias doses (0,5, 1,5 ou 4,5 mg/kg), uma vez no dia 27, para avaliar efeito anti-tumor dose-dependente de tisotumabe vedotina. Nos grupos controle, os camundongos foram tratados com anticorpo do isótipo controle IgG1-b12 em 4 mg/kg, ou com isótipo ADC controle IgG1-b12-vcMMAE em 0,5, 1,5 ou 4,5 mg/kg.

[00526] Da maneira mostrada na FIG. 2A, tratamento com tisotumabe vedotina em 4,5 mg/kg mostrou eficiência superior em comparação com os outros grupos de tratamento no modelo NCI-H441 CDX. Tratamento com tisotumabe vedotina em 1,5 mg/kg, e particularmente em 4,5 mg/kg, inibiu significativamente o desenvolvimento do tumor no dia 47, comparado ao tratamento com IgG1-b12-vcMMAE em doses correspondentes (FIG. 2B).

[00527] Modelos de camundongo com xenoenxerto derivado de paciente (PDX) de NSCLC também foram produzidas. Fragmentos de tumor derivados de paciente foram removidos dos camundongos doadores e cortados em fragmentos de 4-5 mm. Fragmentos foram implantados subcutaneamente no flanco de camundongos nus, sob anestesia com isoflurano, para permitir o crescimento do tumor. Em um volume de tumor de 80-200 mm<sup>3</sup> (isto é, dia 0), os camundongos foram randomizados em diferentes grupos. Camundongos receberam administrações intravenosas de tisotumabe vedotina, IgG1-b12 controle ou IgG1-b12-vcMMAE controle em 4 mg/kg nos dias 0 e 7, respectivamente. O crescimento do tumor foi calculado medindo os volumes do tumor a cada 3-4 dias. A eficiência de tisotumabe vedotina foi avaliada em modelos de NSCLC LXFE 690 (subtipo SCC), LXFE 772 (subtipo SCC), LXFA 289 (subtipo AC), LXFA 1041 (subtipo AC), LXFA 1674 (subtipo AC) e LUO 395 (subtipo SCC) respectivamente.

[00528] FIG. 3 mostra resultados de eficiência exemplar de tisotumabe vedotina em um modelo de carcinoma pulmonar de célula escamosa LXFE

690. Neste modelo, um efeito anti-tumor forte e significativo com duas doses de 4 mg/kg de tisotumabe vedotina foi observado. Tisotumabe vedotina também mostrou atividade anti-tumor nos modelos de xenoenxerto de NSCLC LXFE 772, LXFA 289, LXFA 1041, LXFA 1674 e LUO 395.

**Exemplo 3: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em modelos de camundongo com enxerto derivado de paciente e derivado de linhagem celular de câncer pancreático**

[00529] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada em modelos de camundongo enxertado em relação ao câncer pancreático.

[00530] Um modelo de CDX usando células HPAF-II (adenocarcinoma pancreático, ATCC, cat. No. CRL-1997) foi induzido, injetando subcutaneamente no flanco de camundongos SCID 200 µL de suspensão de célula tumoral, contendo  $2 \times 10^6$  células no dia 0. Nos dias 10, 13, 17 e 20 os camundongos receberam administração intraperitoneal de tisotumabe vedotina, em uma dose de 0,3 mg/kg, ou 1 mg/kg, ou IgG1-b12 controle em 3 mg/kg.

[00531] Da maneira mostrada na FIG. 4, no modelo HPAF-II CDX, o tratamento com tisotumabe vedotina em 0,3 mg/kg resultou em uma resposta parcial comparada aos controles tratados com IgG1-b12. Tratamento com tisotumabe vedotina em 1,0 mg/kg resultou na regressão tumoral completa.

[00532] Modelos de PDX para câncer pancreático também foram produzidos, e a eficiência anti-tumor de tisotumabe vedotina foi demonstrada nos modelos PAXF 1657 e PA5415 PDX. Em cada modelo, em um volume de tumor de 80-200 mm<sup>3</sup> (este foi marcado como dia 0 no experimento), camundongos foram randomizados em grupos diferentes. Os camundongos receberam administrações intravenosas de tisotumabe vedotina, IgG1-b12 controle ou IgG1-b12-vcMMAE controle em 4 mg/kg nos dias 0 e 7, respectivamente. FIG. 5 mostra resultados de eficiência exemplar de

tisotumabe vedotina no modelo PAXF 1657.

**Exemplo 4: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em modelos de camundongo de xenoenxerto derivado de linhagem celular de câncer de cabeça e pescoço**

[00533] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada em modelos de camundongo enxertado em relação ao câncer de cabeça e pescoço.

[00534] Linhagens celulares de carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço (SCCHN) FaDu (ATCC cat. No. HTB-43), VU-SCC-040 e VU-SCC-OE (Hermsen et al (1996). Genes Chromosomes. Cancer 15:1-9) foram usadas para produzir modelos de camundongos CDX de SCCHN. As linhagens celulares FaDu e VU-SCC-040 e tumores de xenoenxerto apresentaram ambas expressão abundante de TF. Em comparação, a linhagem celular VU-SCC-OE e os tumores de xenoenxerto apresentaram níveis menos significativos, mas detectáveis, de expressão de TF.

[00535] Células destas linhagens celulares SCCHN foram injetadas subcutaneamente em ambos os flancos de camundongos nus, em aproximadamente  $2 \times 10^6$  células/por flanko. Quando tumores atingiram um tamanho médio de  $100 \text{ mm}^3$  (faixa 40-180  $\text{mm}^3$ ; dia 0), o tratamento intraperitoneal dos camundongos com tisotumabe vedotina foi iniciado. Camundongos receberam tratamento de três semanas (isto é, nos dias 0, 7 e 14) com tisotumabe vedotina, em 2 mg/kg ou 4 mg/kg, ou tratamento de controle com salina tamponada com fosfato (PBS) ou IgG1-b12-vcMMAE em 4 mg/kg. Camundongos foram sacrificados quando o volume do tumor atingiu 5 vezes o volume do tumor inicial em um dos dois flancos, e/ou exibiu ulceração do tumor, perda de peso corporal  $\geq 20\%$  ou aparência moribunda. O volume do tumor foi medido usando paquímetros eletrônicos ( $V = (L \times W \times H) \times 0,5$ , onde  $V$  = volume,  $L$  = tamanho,  $W$  = largura,  $H$  = altura), e calculado como volume médio de tumor(s) por camundongo. Os tumores com

um volume inicial abaixo de 40 mm<sup>3</sup> foram excluídos da análise.

[00536] Tisotumabe vedotina apresentou efeitos anti-tumor em todos os três modelos SCCHN CDX, que variam de inibição de crescimento do tumor até regressão tumoral completa. FIG. 6 mostra o efeito do tratamento de tisotumabe vedotina no modelo FaDu CDX. Nos camundongos tratados com PBS ou IgG1-b12-vcMMAE dos grupos controle, o crescimento do tumor foi rápido e a maioria dos camundongos foi sacrificada no dia 7. Em camundongos tratados com tisotumabe vedotina em 2 mg/kg, o crescimento do tumor foi inibido significativamente e a regressão tumoral foi observada após 3 doses. Entretanto, os tumores começaram a crescer novamente no dia 30. Em camundongos tratados com tisotumabe vedotina em 4 mg/kg, a regressão tumoral significativa foi observada após a primeira dose. Além disso, a regressão tumoral completa foi observada no dia 30 em todos os camundongos, sem recorrência de tumores até o final do experimento (isto é, dia 76).

**Exemplo 5: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em um modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer de bexiga**

[00537] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada no modelo de camundongo com xenoenxerto derivado de paciente BXF1036 para câncer de bexiga. O modelo foi realizado em Oncotest GmbH (Alemanha).

[00538] Fragmentos do tumor foram removidos dos camundongos doadores, cortados em fragmentos de 4-5 mm, e implantados subcutaneamente no flanco de camundongos nus atímicos (NMRI nu/nu), sob anestesia com isoflurano. Em um volume de tumor de 50-250 mm<sup>3</sup>, os camundongos foram randomizados e tratados intravenosamente com uma dose única de 0,5, 1, 2 ou 4 mg/kg de tisotumabe vedotina, o isótipo controle ADC IgG1-b12-MMAE (4 mg/kg), ou o isótipo controle não conjugado do anticorpo IgG1-b12 (4 mg/kg) diluído em PBS. O dia da randomização e

tratamento foi determinado dia 0. O crescimento do tumor foi avaliado a cada 3-4 dias por medições bidimensionais com um paquímetro. Os volumes de tumor foram calculados de acordo com a fórmula a seguir: o volume do tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $0,5*(a*b^2)$ , em que “a” representa o maior diâmetro do tumor e “b” o perpendicular do mesmo.

[00539] Tisotumabe vedotina induziu a atividade anti-tumor no modelo de xenoenxerto de câncer de bexiga BXF 1036 em todas as doses de tratamento, ao passo que o isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE) não inibiu o crescimento do tumor (FIG. 7 e FIG. 8).

#### **Exemplo 6: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em um modelo PDX de câncer de esôfago**

[00540] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada em um modelo PDX de câncer de esôfago (ES0195), derivado de uma espécie de tumor de câncer de esôfago humano. O estudo foi realizado em Crown Bio (China).

[00541] Fragmentos do tumor foram removidos dos camundongos doadores, cortados em fragmentos (2-3 mm em diâmetro) e implantados subcutaneamente no flanco de camundongos BalB/c nus. Em um volume médio de tumor de  $143 \text{ mm}^3$ , os camundongos foram randomizados em grupos de tratamento de acordo com seus tamanhos de tumor (8 camundongos por grupo). No mesmo dia, animais foram tratados intravenosamente com 4 mg/kg de tisotumabe vedotina, o isótipo controle ADC IgG1-b12-MMAE ou o isótipo controle não conjugado de anticorpo IgG1-b12 diluído em PBS. O dia de randomização e primeiro tratamento foi denominado dia 0. Um segundo tratamento foi administrado no dia 7.

[00542] O crescimento do tumor foi avaliado a cada 3-4 dias por medição bidimensional com um paquímetro. Os volumes de tumor foram calculados de acordo com a seguinte fórmula: volume do tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $0,5*(a*b^2)$ , em que “a” representa o maior diâmetro do tumor e “b” o

perpendicular do mesmo.

[00543] Tisotumabe vedotina induziu potente atividade anti-tumor no modelo de xenoenxerto de câncer de esôfago ES0195, ao passo que o isótipo controle ADC (IgG1-b12-MMAE) não inibiu o crescimento do tumor (FIG. 9).

**Exemplo 7: Atividade anti-tumor de tisotumabe vedotina em um modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer pancreático**

[00544] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi testada em dois modelos diferentes de xenoenxertos derivados de paciente com câncer pancreático, originalmente derivados de espécies de tumor de câncer pancreático humano.

[00545] O estudo usando o modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer pancreático PAXF 1657 foi realizado em Oncotest GmbH (Alemanha). Fragmentos de tumor foram removidos de camundongos doadores, cortados em fragmentos de 4-5 mm e implantados subcutaneamente no flanco de camundongos nus atímicos (NMRI nu/nu), sob anestesia de isoflurano. Em um volume de tumor de 100-200 mm<sup>3</sup>, os camundongos foram randomizados em grupo de 8 camundongos com uma distribuição de tamanho de tumor igual, e tratados intravenosamente com 4 mg/kg de tisotumabe vedotina, o isótipo controle ADC IgG1-b12-MMAE, ou o isótipo controle não conjugado de anticorpo IgG1-b12 diluído em PBS. O dia de randomização e primeiro tratamento foi denominado dia 0. Um segundo tratamento foi administrado no dia 7. O crescimento do tumor foi avaliado a cada 3-4 dias por medições bidimensionais com um paquímetro. Os volumes do tumor foram calculados de acordo com a seguinte fórmula: volume do tumor (mm<sup>3</sup>) = 0,5\*(a\*b<sup>2</sup>), em que “a” representa o maior diâmetro do tumor e “b” o perpendicular do mesmo.

[00546] Tisotumabe vedotina induziu potente atividade anti-tumor no modelo de xenoenxerto de câncer pancreático PAXF 1657 (FIG. 10).

[00547] O estudo usando o modelo de xenoenxerto derivado de paciente com câncer pancreático PA5415 foi realizado em Crown Bio (San Diego, Estados Unidos). Suspensões de célula de tumor derivada de paciente (PA5415) foram descongeladas, lavadas em PBS e ressuspensas em PBS frio, em concentrações de 74.000 células viáveis/100 µL. As suspensões celulares foram misturadas com um volume igual de matriz extracelular Cultrex® (ECM) e mantidas no gelo. Camundongos fêmeas não obesas imunodeficientes combinadas com diabetes grave (NOD-SCID) foram injetadas subcutaneamente com 200 µL da suspensão celular em ECM, sob anestesia com isofluorano (dia 37). Os volumes do tumor foram calculados de acordo com a seguinte fórmula: volume do tumor ( $\text{mm}^3$ ) =  $0,5 \cdot (a \cdot b^2)$ , em que “a” representa o maior diâmetro do tumor e “b” o menor do mesmo. Em um tamanho médio do tumor de  $215 \text{ mm}^3$ , os camundongos foram randomizados em grupos de 8 camundongos com distribuição de tamanho de tumor comparável. No mesmo dia, os camundongos foram tratados intravenosamente com tisetumabe vedotina (0,5, 1 ou 2 mg/kg), o isótipo controle ADC IgG1-b12-MMAE (2 mg/kg), ou o isótipo controle não conjugado de anticorpo IgG1-b12 (2 mg/kg) diluído em PBS. O dia de randomização e primeiro tratamento foi denominado dia 0. Um segundo tratamento foi administrado no dia 7. O crescimento do tumor foi avaliado a cada 3-4 dias.

[00548] Em uma dose de 2 mg/kg, tisetumabe vedotina induziu a inibição de crescimento do tumor no modelo de xenoenxerto de câncer pancreático PA5415 (FIG. 11). Além disso, tisetumabe vedotina prolongou a sobrevivência sem tumor (usando um tamanho de tumor de  $500 \text{ mm}^3$  como um corte para a progressão do tumor; FIG. 12).

### **Exemplo 8: Atividade anti-tumor de tisetumabe vedotina em um modelo de camundongo PDX com câncer colorretal**

[00549] O potencial de tisetumabe vedotina para o tratamento de

câncer colorretal foi avaliado aqui.

[00550] A eficiência anti-tumor *in vivo* de tisotumabe vedotina foi avaliada em um painel diverso de modelos de xenoenxerto derivado de paciente (PDX) com câncer colorretal (CRC), em camundongos NOD-SCID, em um “teste clínico em camundongo” (MCT). Neste MCT, um grande conjunto de modelos de PDX (n=33) foi triado em relação à sensibilidade ao TV, usando um camundongo por grupo de tratamento. Xenoenxertos foram derivados de células de tumor congeladas a partir de pacientes com câncer. O estabelecimento e caracterização dos modelos PDX foram realizados após injeção subcutânea de 100 µL da suspensão de célula tumoral PDX no flanco traseiro do camundongo. O tamanho do tumor foi determinado por medição com paquímetro duas vezes por semana, e volume do tumor foi calculado como  $0,5 \times \text{tamanho} \times \text{largura}^2$ . Quando os tumores atingiram o volume de 150-250 mm<sup>3</sup>, os camundongos foram randomizados em 2 grupos por modelo PDX: tanto o grupo tratado com tisotumabe vedotina quanto o grupo PBS controle (um camundongo em cada ramificação, n=1). Os camundongos foram administrados seguindo tratamentos por injeções intravenosas: 1) tisotumabe vedotina sozinho em um nível de dose 2 mg/kg (volume de dose 10 mL/kg) semanalmente, por duas semanas (QWx2); 2), PBS controle (volume de dose 10 mL/kg) semanalmente, por duas semanas (QWx2).

[00551] A avaliação de resposta ao tratamento com tisotumabe vedotina foi realizada comparando a alteração no volume do tumor de camundongos tratados com tisotumabe vedotina ( $\Delta T = \text{volume do tumor no último dia de análise do camundongo tratado} - \text{volume do tumor no dia 0 do camundongo tratado}$ ), com a alteração no volume do tumor de camundongos controle tratados com PBS ( $\Delta C = \text{volume do tumor no último dia de análise do camundongo controle} - \text{volume do tumor no dia 0 do camundongo controle}$ ). O crescimento relativo do tumor foi definido a maneira a seguir:

$$\text{Crescimento relativo do tumor} = \Delta T / \Delta C * 100$$

[00552] A resposta foi avaliada entre o dia 7 e o dia 25, quando a exposição pode ser razoavelmente presumida. Os modelos foram excluídos da análise final se o tumor controle não tiver mostrado pelo menos o dobro em volume do tumor, comparado ao dia 0. Modelos responsivos (R) foram definidos como modelos que mostram  $\Delta T/\Delta C < 10\%$  (estase tumoral ou regressão tumoral) e modelos não responsivos foram definidos como  $\Delta T/\Delta C > 70\%$ . Os modelos que não podem ser classificados como responsivos ou não responsivos ( $10\% < \Delta T/\Delta C < 70\%$ ), foram classificados como intermediários.

[00553] Da maneira mostrada em FIG. 13 e FIG. 14, tisotumabe vedotina induziu potente atividade anti-tumor (estase tumoral ou regressão tumoral) em 5/33 dos modelos de PDX, e nenhuma resposta em 16/33 dos modelos. 12/33 dos modelos de PDX foram classificados como intermediários. FIG. 15 demonstra os níveis médios de expressão de RNAm de TF, classificados como responsivos, não responsivos ou intermediários. Houve uma diferença significativa na quantidade de RNAm de TF observado nos modelos de PDX no grupo responsivo, comparados aos modelos de PDX do grupo não responsivo ( $p=0,0002$ ). Nenhuma diferença na expressão de RNAm de TF foi observada entre os modelos de PDX do grupo responsivo e os modelos de PDX do grupo intermediário ( $p=0,0654$ ).

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar câncer em um sujeito, caracterizado pelo fato de que método compreende administrar ao sujeito um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado em uma dose que varia de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg, e em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose é cerca de 2,0 mg/kg.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dose é 2,0 mg/kg.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recidiva após o tratamento, em que o um ou

mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante o tratamento, em que o um ou mais agente terapêutico não é o conjugado anticorpo-fármaco.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer colorretal.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizado pelo fato de que o câncer colorretal é não operável.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em fluorpirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em cetuximabe, panitumabe e um inibidor do ponto de verificação.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de pulmão de célula não pequena.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o câncer de pulmão de célula não pequena é carcinoma de célula escamosa.

17. Método de acordo com a reivindicação 15 ou reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o câncer de pulmão de célula não pequena apresenta histologia predominante escamosa.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que mais de 85% das células de câncer de pulmão de célula não pequena apresentam histologia escamosa.

19. Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o câncer de pulmão de célula não pequena é adenocarcinoma.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer pancreático.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o câncer pancreático é adenocarcinoma pancreático exócrino.

25. Método de acordo com a reivindicação 23 ou 24, caracterizado pelo fato de que o câncer pancreático apresenta histologia de adenocarcinoma predominante.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que mais de 85% das células do câncer pancreático apresentam histologia de adenocarcinoma.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

23 a 26, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1 ciclo de terapia sistêmica prévia.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 28, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em gecitabina e 5-fluorouracil.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 29, caracterizado pelo fato de que o câncer pancreático é não ressecável.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de cabeça e pescoço.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o câncer de cabeça e pescoço é carcinoma de célula escamosa.

33. Método de acordo com a reivindicação 31 ou reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1 ou 2 ciclos de terapia sistêmica prévia.

35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 34, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

36. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 a 35, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia do receptor do fator de crescimento anti-epitelial.

37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

38. Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com uma terapia a base de platina.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 40, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de bexiga.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer endometrial.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 44, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina, terapia hormonal e um inibidor do ponto de verificação.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 45, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com doxorubicina.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 46, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com

paclitaxel.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 47, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer endometrial.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de esôfago.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 51, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em uma terapia a base de platina e um inibidor do ponto de verificação.

53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 52, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em ramucirumabe, paclitaxel, 5-fluorouracil, docetaxel, irinotecano, capecitabina e trastuzumabe.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 49 a 53, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia, terapia de radiação ou ressecção endoscópica de mucosa para o câncer de esôfago.

55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de próstata.

56. Método de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que o sujeito que recebeu a terapia sistêmica prévia e experimentou a progressão da doença durante ou após a terapia sistêmica.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado

pelo fato de que o sujeito recebeu 1, 2 ou 3 ciclos de terapia sistêmica prévia.

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 57, caracterizado pelo fato de que o câncer de próstata é câncer de próstata resistente à castração.

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 58, caracterizado pelo fato de que o sujeito experimentou metástase óssea.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 59, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em terapia de privação de andrógeno, um agonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um antagonista do hormônio de liberação do hormônio luteinizante, um inibidor de CYP17 e um anti-andrógeno.

61. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 60, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente tratado com um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em docetaxel, prednisona e cabazitaxel.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 61, caracterizado pelo fato de que o sujeito foi previamente submetido à cirurgia ou terapia de radiação para o câncer de próstata.

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que o câncer é um câncer em estágio avançado.

64. Método de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o câncer em estágio avançado é um câncer em estágio 3 ou estágio 4.

65. Método de acordo com a reivindicação 63 ou 64, caracterizado pelo fato de que o câncer em estágio avançado é câncer metastático.

66. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 65, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer recorrente.

67. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 66, caracterizado pelo fato de que o sujeito recebeu tratamento prévio com padrão de terapia de cuidado para o câncer e falhou com o tratamento prévio.

68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, caracterizado pelo fato de que o monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 68, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal, ou um fragmento de ligação de antígeno monoclonal do mesmo.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que a região variável de cadeia pesada compreende:

(i) uma CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:1;

(ii) uma CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:2; e

(iii) uma CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:3; e

em que a região variável de cadeia leve compreende:

(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:6.

71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

72. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, do conjugado anticorpo-fármaco compreende uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7, e uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

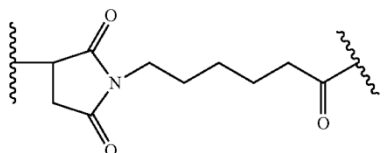
73. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 72, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumabe.

74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo, e o monometil auristatina.

75. Método de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

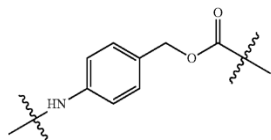
76. Método de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o ligante de peptídeo clivável apresenta uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



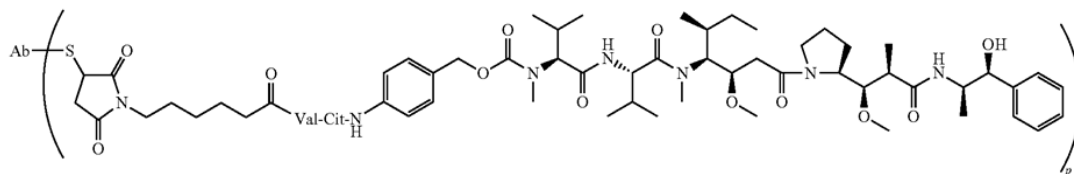
b) vc é o dipeptídeo valina-citulina e

c) PAB é:



77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 76, caracterizado pelo fato de que o ligante é anexado aos resíduos de sulfidril do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

78. Método de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o ligante é anexado ao monometil auristatina E (MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco apresenta a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo de sulfidril do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF, ou fragmento de ligação de antígeno do mesmo.

79. Método de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

80. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é

tisotumabe vedotina.

81. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 80, caracterizado pelo fato de que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

82. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, caracterizado pelo fato de que pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 9%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% das células de câncer expressam TF.

83. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, caracterizado pelo fato de que um ou mais efeitos terapêuticos no sujeito é melhorado após a administração do conjugado anticorpo-fármaco com relação a uma linha de base.

84. Método de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado do grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo para resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência geral e nível de antígeno específico de próstata (PSA).

85. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 55 a 62, caracterizado pelo fato de que o sujeito exibe uma redução no nível de PSA em uma amostra de sangue do sujeito em pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca

de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao nível de PSA, em uma amostra de sangue obtida do sujeito antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

86. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, caracterizado pelo fato de que o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% com relação ao tamanho do tumor derivado do câncer antes da administração do conjugado anticorpo-fármaco.

87. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 86, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva é pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80%.

88. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 87, caracterizado pelo fato de que o sujeito exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

89. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, caracterizado pelo fato de que o sujeito exibe sobrevivência geral de pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

90. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 89, caracterizado pelo fato de que a duração de resposta ao conjugado anticorpo-fármaco é pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 2 meses, pelo menos cerca de 3 meses, pelo menos cerca de 4 meses, pelo menos cerca de 5 meses, pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 7 meses, pelo menos cerca de 8 meses, pelo menos cerca de 9 meses, pelo menos cerca de 10 meses, pelo menos cerca de 11 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de dezoito meses, pelo menos cerca de dois anos, pelo menos cerca de três anos, pelo menos cerca de quatro anos ou pelo menos cerca de cinco anos após a administração do conjugado anticorpo-fármaco.

91. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 90, caracterizado pelo fato de que o sujeito apresenta um ou mais efeitos adversos, e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais efeitos adversos.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 90, caracterizado pelo fato de que o sujeito está em risco de desenvolver um ou mais efeitos adversos e é administrado adicionalmente mais um agente terapêutico para prevenir ou reduzir a gravidade do um ou mais efeitos

adversos.

93. Método de acordo com a reivindicação 91 ou 92, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômito, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

94. Método de acordo com a reivindicação 91 ou 92, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso de grau 3 ou superior.

95. Método de acordo com a reivindicação 91 ou 92, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos adversos é um efeito adverso grave.

96. Método de acordo com a reivindicação 91 ou 92, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

97. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado como uma monoterapia.

98. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 97, caracterizado pelo fato de que o sujeito é um humano.

99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 98, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêuticamente aceitável.

100. Estojo, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) uma dosagem que varia de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-

TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo; e

(b) instruções para usar conjugado de o anticorpo e fármaco de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 99.

101. Uso de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator tecidual (TF), caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo.

102. Conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 99, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação de antígeno do mesmo, conjugado a uma monometil auristatina, ou um análogo funcional do mesmo, ou um derivado funcional do mesmo.

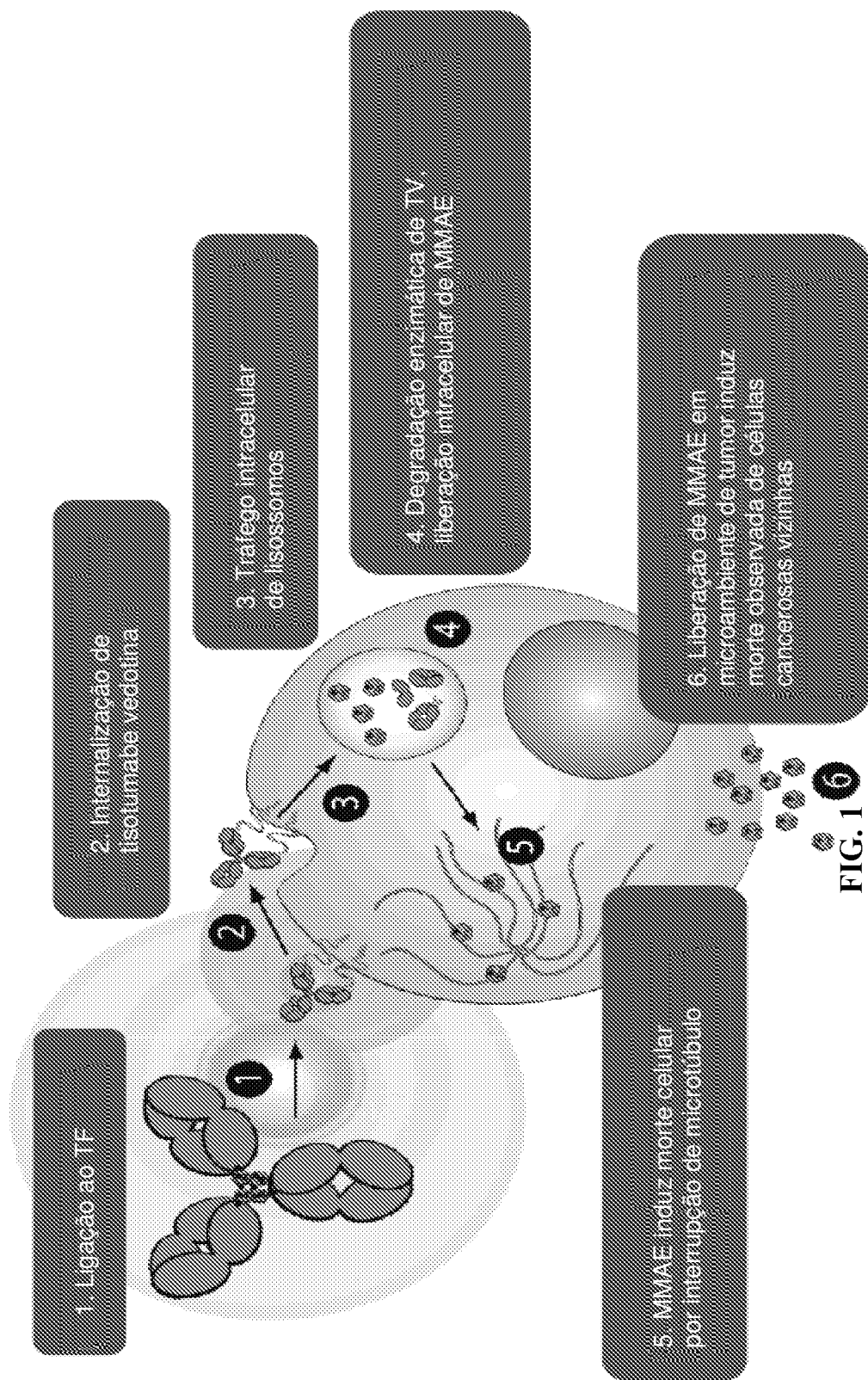


FIG. 1

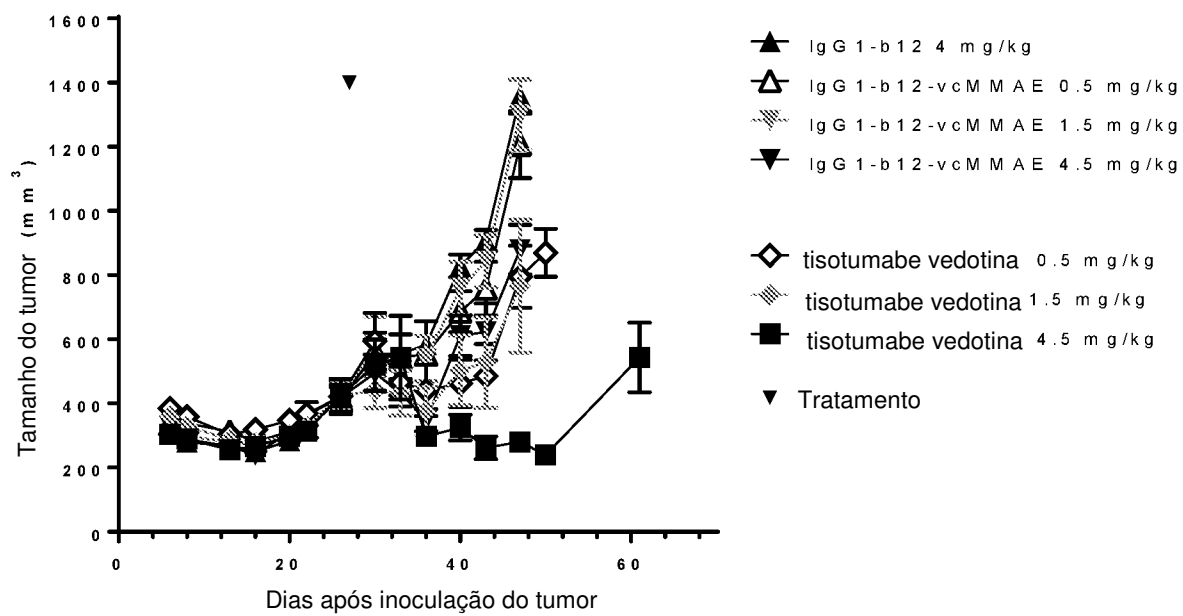
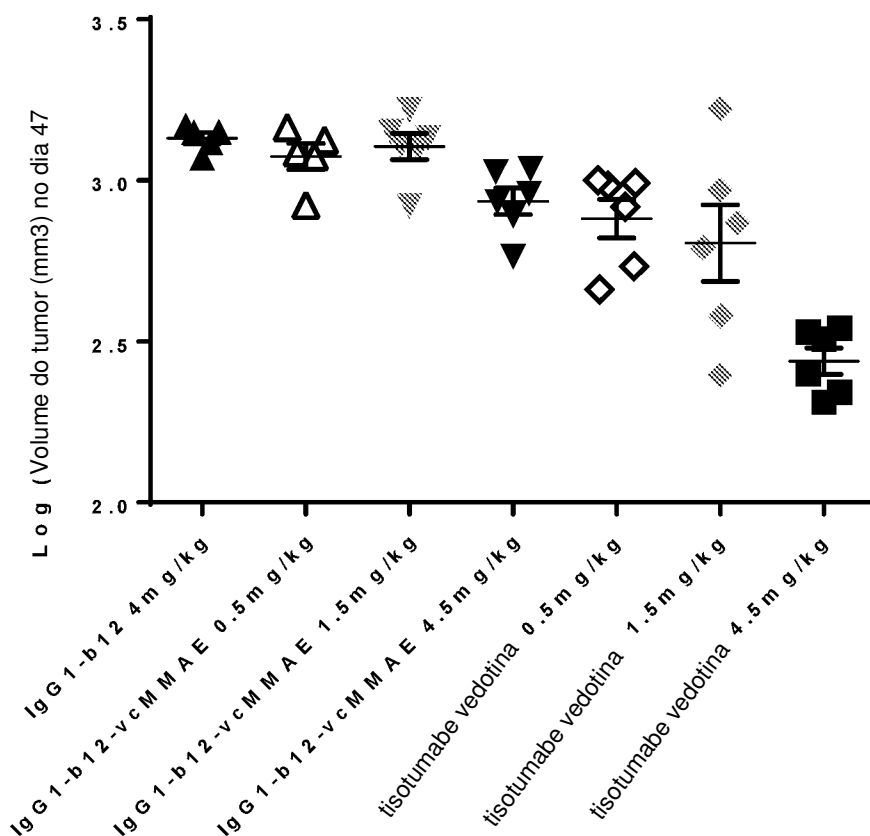


FIG. 2A



dia 47	IgG1-b12 4mg/kg	IgG1-b12-MMAE 0.5mg/kg	IgG1-b12-MMAE 1.5mg/kg	IgG1-b12-MMAE 4.5mg/kg	tisotumabe vedotina 0.5mg/kg	tisotumabe vedotina 1.5mg/kg	tisotumabe vedotina 4.5mg/kg
IgG1-b12 4mg/kg						*	***
IgG1-b12-MMAE 0.5mg/kg							***
IgG1-b12-MMAE 1.5mg/kg						*	***
IgG1-b12-MMAE 4.5mg/kg							***
tisotumabe vedotina 0.5mg/kg							***
tisotumabe vedotina 1.5mg/kg	*		*				**
tisotumabe vedotina 4.5mg/kg	***	***	***	***	***	**	***

FIG. 2B

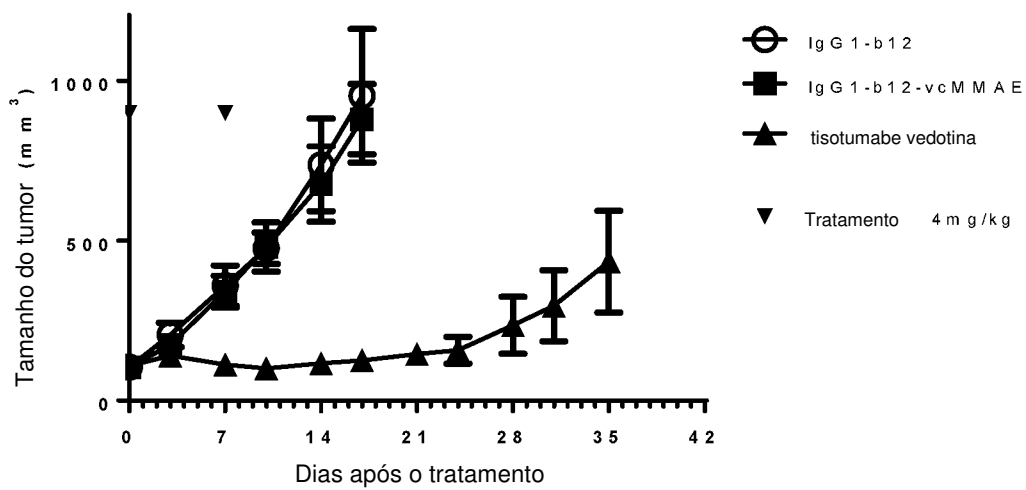


FIG. 3

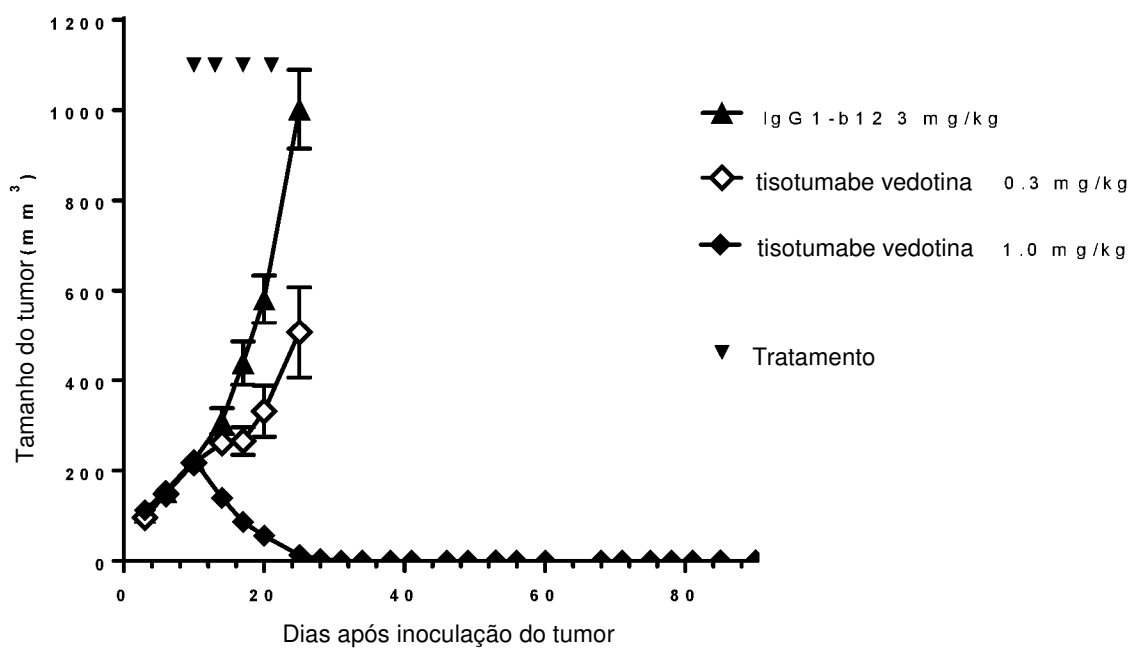
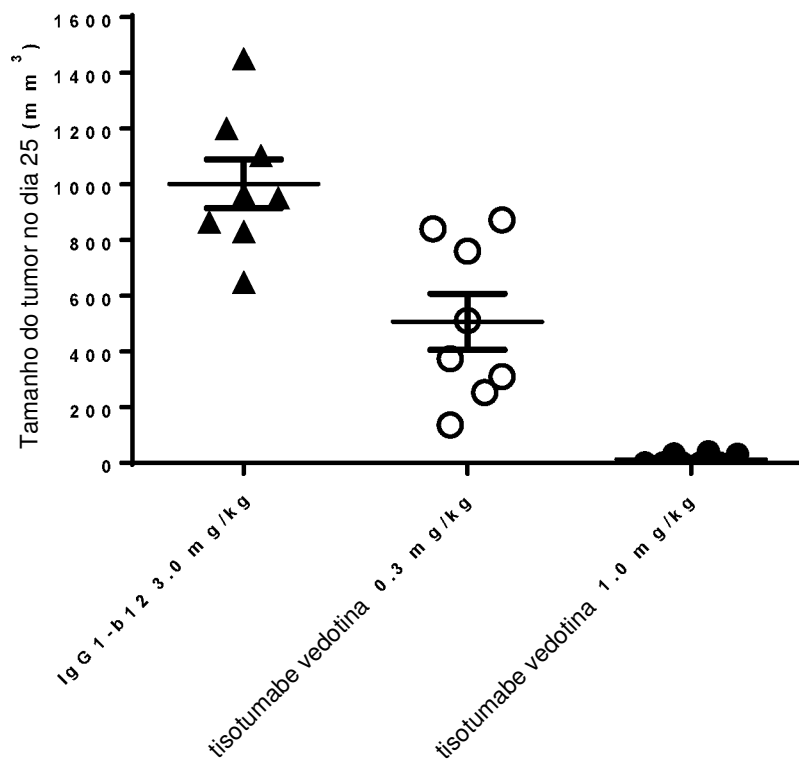


FIG. 4A



dia 25		IgG1-b12	tisetumabe vedotina 0.3 mg/kg	tisetumabe vedotina 1.0 mg/kg
IgG1-b12		***	***	***
tisetumabe vedotina 0.3 mg/kg	***		***	***
tisetumabe vedotina 1.0 mg/kg	***	***		***

FIG. 4B

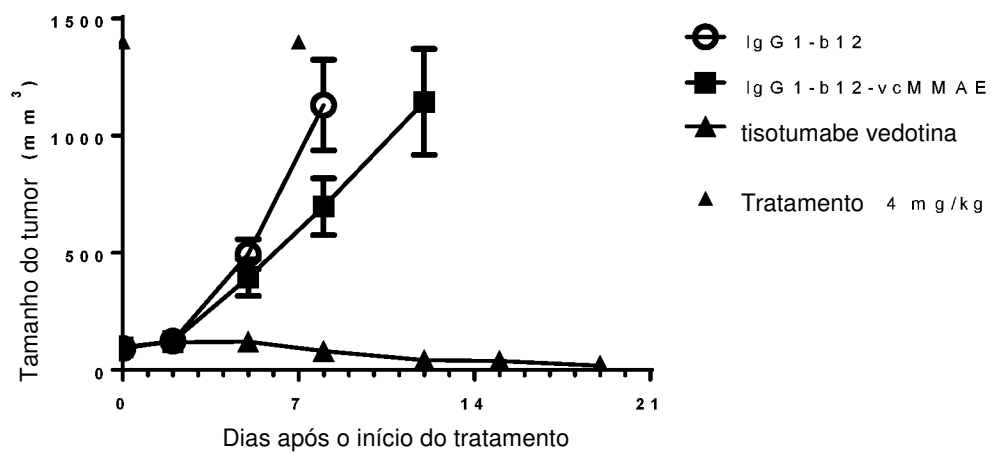


FIG. 5

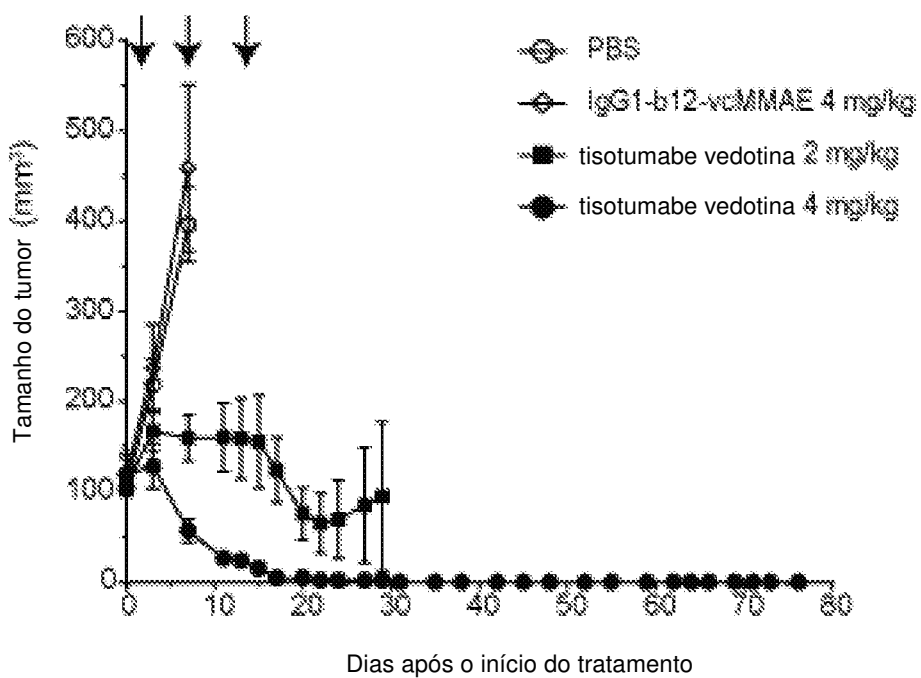


FIG. 6

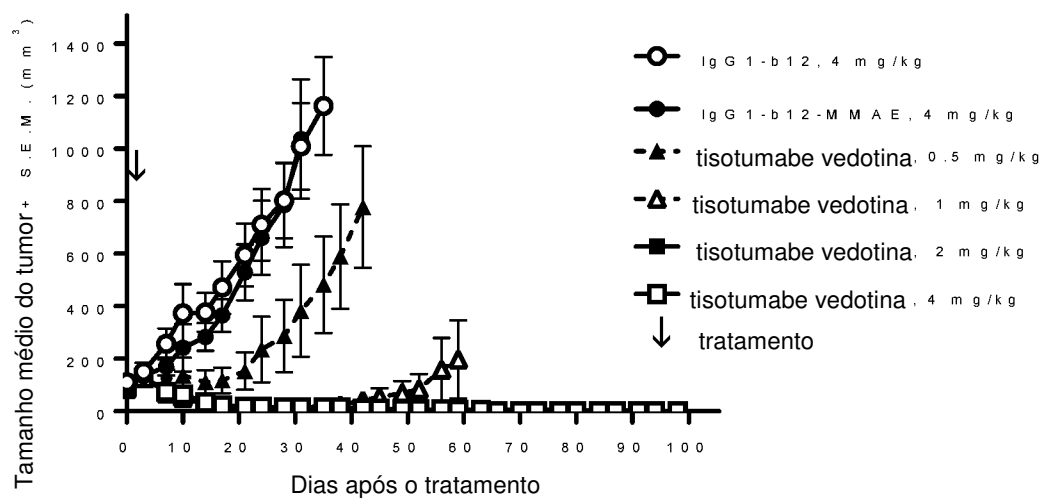


FIG. 7

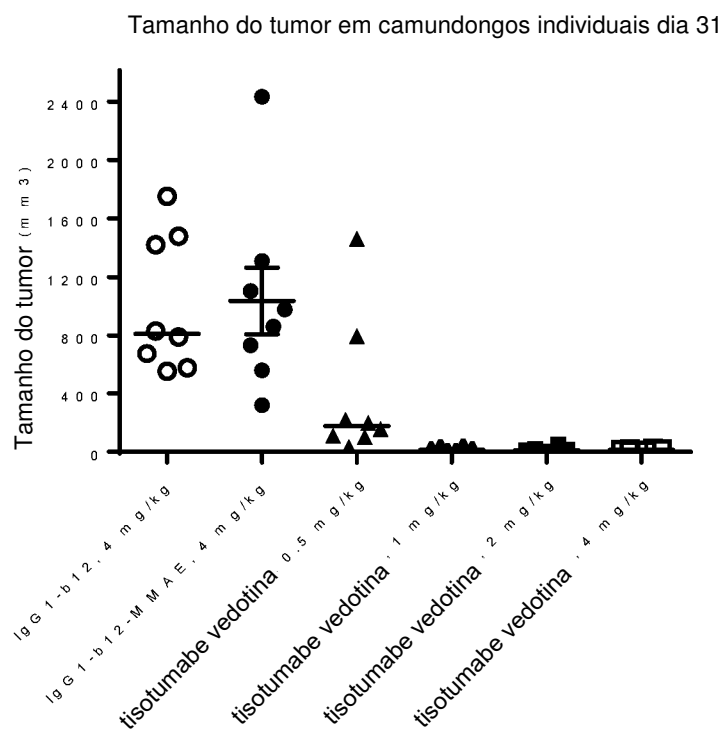


FIG. 8

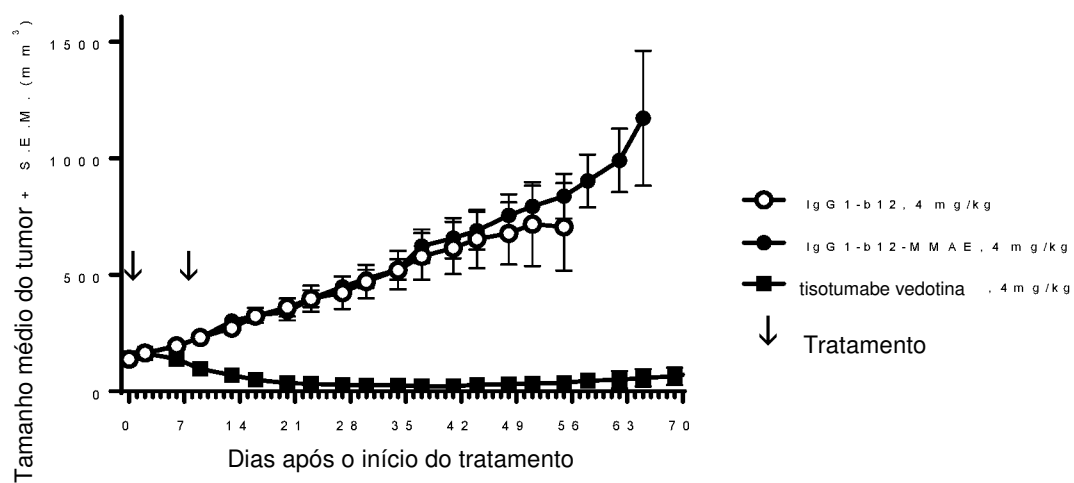


FIG. 9

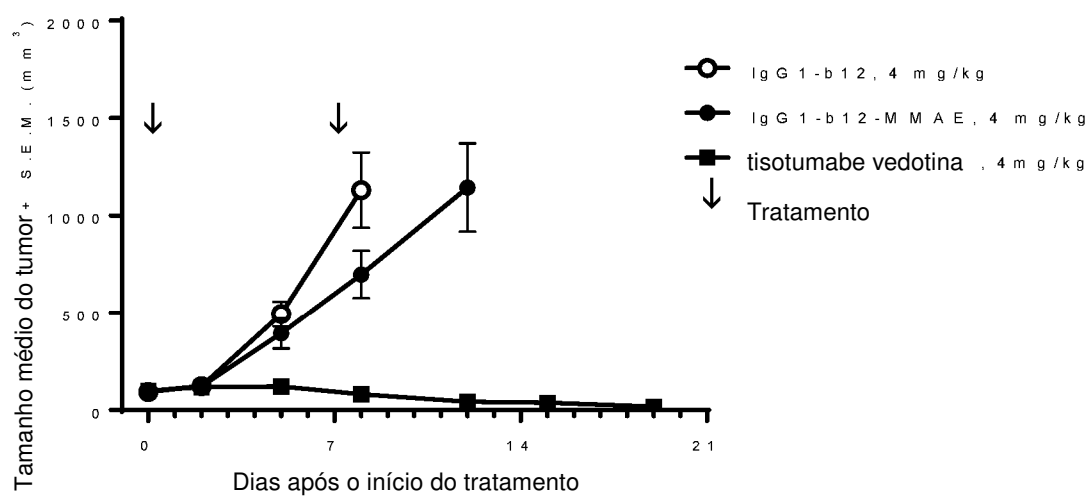


FIG. 10

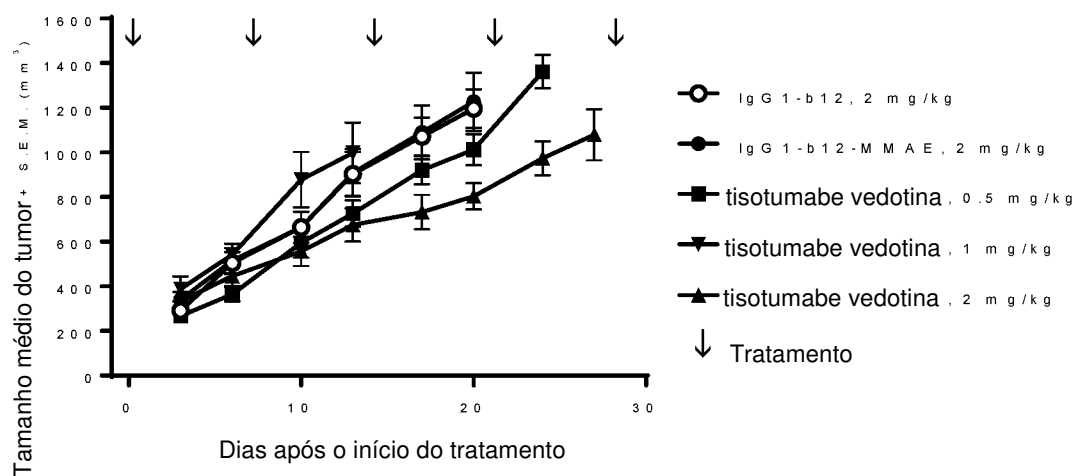


FIG. 11

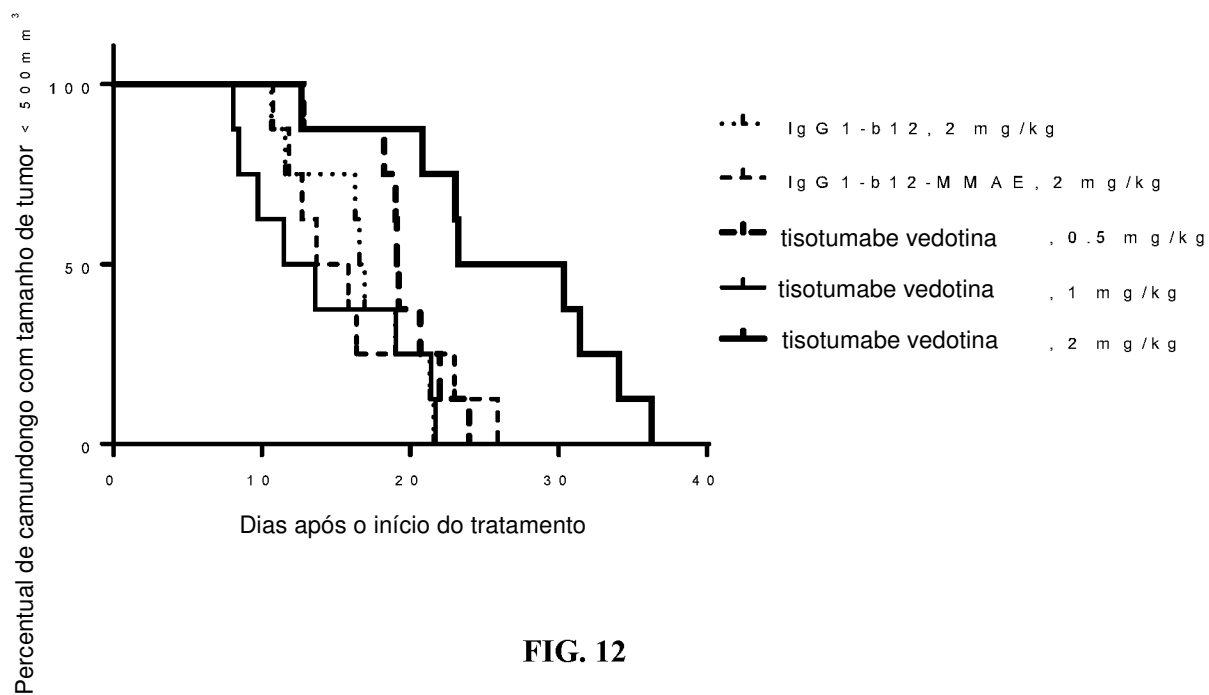


FIG. 12

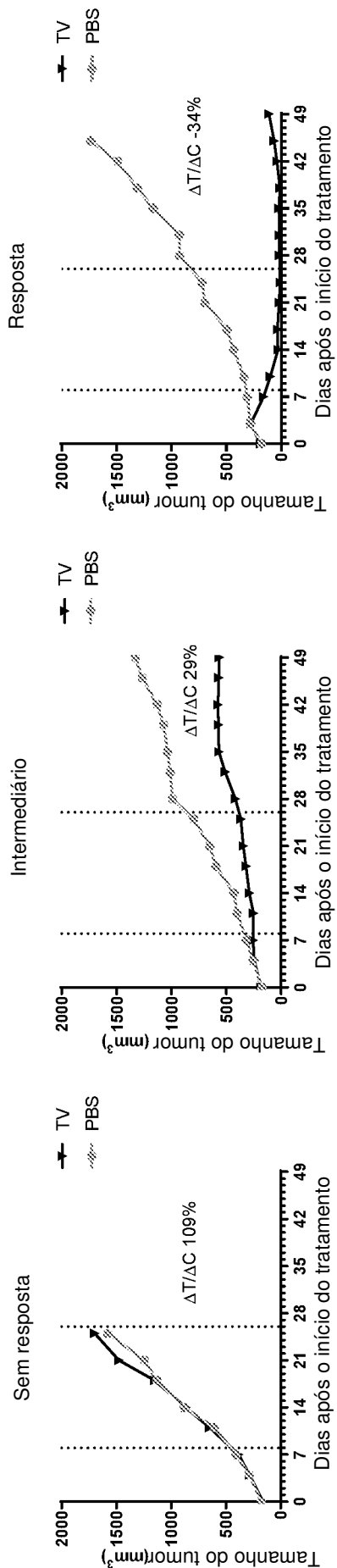


FIG. 13

Eficiência de TV em modelos de camundongos CRC PDX

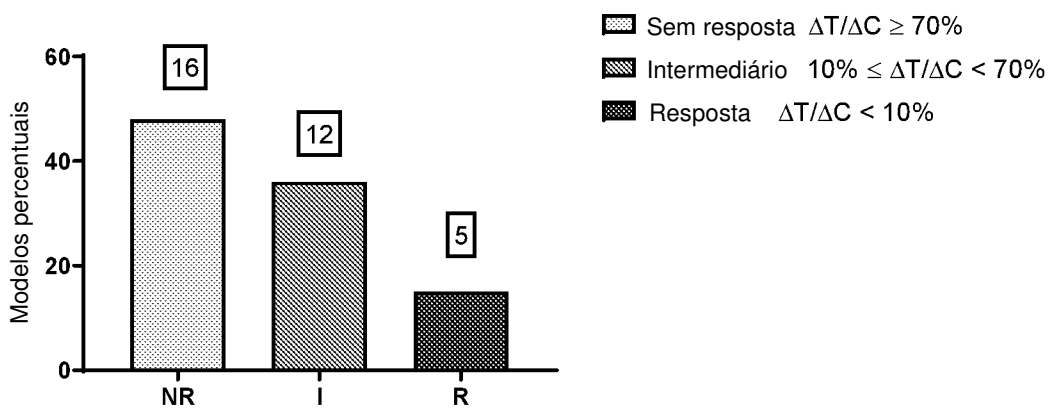


FIG. 14

Expressão de RNAm versus eficiência

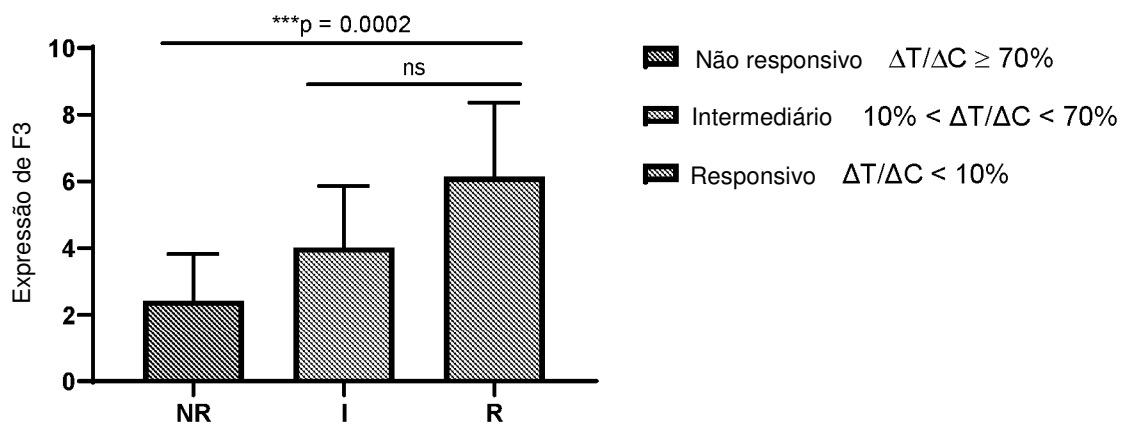


FIG. 15

RESUMO

MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM SUJEITO, ESTOJO, USO DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO QUE SE LIGA AO FATOR TECIDUAL, E, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO

A invenção provê métodos e composições para tratar câncer, tal como câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata, em um sujeito, tal como pela administração de conjugados anticorpo-fármaco que se ligam a fator tecidual (TF). A invenção também provê artigos de fabricação e composições compreendendo os ditos conjugados anticorpo-fármaco que se ligam ao TF para uso em tratar câncer (por exemplo, câncer colorretal, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer pancreático, câncer de cabeça e pescoço, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer de esôfago e câncer de próstata).