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

(21) BR 112020017731-8 A2

(22) Data do Depósito: 20/03/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 29/12/2020

(54) Título: MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO, ESTOJO, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO, AGENTE À BASE DE PLATINA, E, USOS DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO E DE UM AGENTE À BASE DE PLATINA

(51) Int. Cl.: A61K 47/68; A61K 38/07; C07K 16/36; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2018 US 62/646,256; 31/10/2018 US 62/753,730.

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

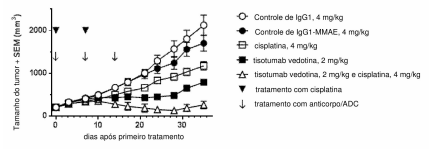
(72) Inventor(es): RESHMA ABDULLA RANGWALA; ESTHER C. W. BREIJ; SANDRA VERPLOEGEN; OYEWALE O. ABIDOYE; LEONARDO VIANA NICACIO.

(86) Pedido PCT: PCT US2019023218 de 20/03/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/183253 de 26/09/2019

(85) Data da Fase Nacional: 31/08/2020

(57) Resumo: A invenção provê um agente à base de platina (por exemplo, carboplatina) em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF) (por exemplo, tisotumab vedotina) e seu uso em métodos para tratar câncer, tal como câncer de bexiga e câncer cervical. A invenção também provê composições e estojos compreendendo o agente à base de platina (por exemplo, carboplatina) e o conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF (por exemplo, tisotumab vedotina) para uso no tratamento de câncer, tal como câncer de bexiga e câncer cervical.



MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO, ESTOJO, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO, AGENTE À BASE DE PLATINA, E, USOS DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO E DE UM AGENTE À BASE DE PLATINA

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório Norte-Americano Nº. 62/646.256 depositado em 21 de março de 2018 e Pedido Provisório Norte-Americano Nº. 62/753.730 depositado em 31 de outubro de 2018, os conteúdos de cada sendo incorporados aqui por referência em sua totalidade.

APRESENTAÇÃO DE LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EM ARQUIVO DE TEXTO ASCII

[002] O conteúdo da seguinte apresentação em arquivo de texto ASCII é incorporado aqui por referência em sua totalidade: uma forma legível por computador (CRF) da Listagem de Sequência (nome de arquivo: 761682000640SEQLIST.TXT, dada registrada: 7 de março de 2019, tamanho: 6 KB).

CAMPO TÉCNICO

[003] A presente invenção refere-se a métodos para tratar câncer, tal como câncer de bexiga e câncer cervical, com uma combinação de um agente à base de platina e um conjugado anticorpo anti-fator de tecido (anti-TF)-fármaco.

FUNDAMENTOS

[004] O fator de tecido (TF), também chamado de tromboplastina, fator III ou CD142 é uma proteína presente no tecido subendotelial, plaquetas e leucócitos necessários para o início da formação de trombina a partir da protrombina zimogênica. A formação de trombina conduz, por último, à coagulação do sangue. TF permite que as células iniciem a cascata de coagulação do sangue e funciona 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 pela iniciação das cascatas de protease de coagulação por proteólise limitada específica. Ao contrário dos outros cofatores dessas cascatas de protease, que circulam como precursores não funcionais, TF é um iniciador potente que é totalmente funcional quando expressado na superfície de células.

[005] TF é o receptor de superfície celular para o fator de serina protease VIIa (FVIIa). Ligação de FVIIa ao TF inicia os processos de sinalização dentro da célula, a dita função de sinalização desempenhando um papel na angiogênese. Enquanto a angiogênese é um processo normal em crescimento e desenvolvimento, assim como na cicatrização de feridas, ela é também uma etapa fundamental na transição de tumores a partir de um estado dormente para um estado maligno. Quando as células de câncer adquirem a capacidade de produzir proteínas que participam em angiogênese (isto é, fatores de crescimento angiogênicos), essas proteínas são liberadas pelo tumor em tecidos próximos, estimulando, assim, novos vasos sanguíneos a brotar a partir de vasos sanguíneos saudáveis existentes em direção e dentro do tumor. Uma vez que novos vasos sanguíneos entram no tumor, o tumor pode expandir rapidamente seu tamanho e invadir tecidos e órgãos locais. Por meio de novos vasos sanguíneos, as células de câncer podem escapar de modo adicional para a circulação e se alojar em outros órgãos para formar novos tumores, também conhecidos como metástases.

[006] Expressão de TF é observada em muitos tipos de câncer, incluindo câncer cervical, e está associada a doenças mais agressivas. Além disso, TF humano também existe em uma forma solúvel de emenda *splicing* alternativa, asHTF. Verificou-se que asHTF promove o crescimento do tumor (Hobbs et al., 2007, *Thrombosis Res*. 120 (2): S13-S21).

[007] Agentes à base de platina são agentes alquilantes que se ligam covalentemente ao DNA e reticulam as fitas do DNA, resultando em inibição

da síntese e função do DNA, assim como na inibição da transcrição. O agente único carboplatina tem sido uma opção para doença recorrente ou metastática de primeira linha por várias décadas. Em um ensaio de fase 2 com agente único carboplatina para carcinoma escamoso recorrente ou metastático do colo uterino, a taxa de resposta global foi de 15% (6/41) com principais efeitos tóxicos, incluindo náuseas e vômitos (48%), anemia (47%) , leucopenia (38%) e trombocitopenia (22%) (Weiss et al., 1990, *Gynecol. Oncol.* 39, 332-336). A adição de paclitaxel foi avaliada no experimento de fase 3 de cisplatina com ou sem paclitaxel, que demonstrou melhora significativa em PFS em indivíduos com carcinoma de células escamosas de estágio IVB, recorrente ou persistente, do colo uterino; além disso, as taxas de resposta foram substancialmente mais altas com o regime de combinação. Respostas objetivas (OR) ocorreram em 19% (6% completo mais 13% parcial) de indivíduos recebendo cisplatina versus 36% (15% completo mais 21% parcial) recebendo carboplatina + paclitaxel (P = ,002). O PFS mediano foi 2,8 e 4,8 meses, respectivamente, para cisplatina versus carboplatina + paclitaxel (P < ,001). Não se notou diferença na sobrevivência mediana (8,8 meses versus 9,7 meses) no momento do corte de dados (Moore et al, 2004). Apesar dos ganhos de eficácia observados com cisplatina, o perfil de toxicidade para este agente é pior do que carboplatina. Intercambiabilidade destes 2 agentes foi avaliada em experimentos múltiplos incluindo o experimento de fase 3, JCOG050. Este experimento demonstrou uma eficácia similar entre a combinação de cisplatina e paclitaxel como comparado a carboplatina + paclitaxel (OS mediano 18,3 meses versus 17,5 meses, respectivamente; HR 0,994 (90% CI, 0,79 a 1,25; P = ,032), e é considerado um padrão de opção de cuidado para pacientes com carcinoma cervical recorrente ou persistente estágio IVB (Kitagawa et al., 2015, J. Clin. Oncol. 33, 2129-2135).

[008] Câncer de bexiga é uma doença progressiva e com risco de

vida, que geralmente começa na camada tecidual do revestimento epitelial (isto é, o urotélio) da bexiga urinária. O câncer invasivo de bexiga pode se espalhar para os linfonodos, outros órgãos da pelve (causando problemas renais e intestinais) ou outros órgãos do corpo, como o fígado e os pulmões. Os tratamentos padrão para câncer de bexiga são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia biológica. O câncer de bexiga é o quinto diagnóstico de câncer mais comum nos Estados Unidos. Como os pacientes apresentam um alto risco de recorrência e progressão, o câncer de bexiga é o câncer mais caro para tratar em uma base por paciente ao longo da vida. Apesar de sua incidência e prevalência, a pesquisa do câncer de bexiga é lamentavelmente insuficiente, resultando em pequeno progresso na melhora do tratamento de câncer de bexiga.

[009] O câncer cervical representa um problema médico significativo em todo o mundo, com uma incidência estimada de mais do que 500.000 novos casos e 250.000 mortes anualmente. Ver *Tewari et al.*, 2014, *N Engl J Med.,* 370: 734-743. Na União Europeia, aproximadamente 34.000 novos casos de câncer cervical e 13.000 mortes ocorrem anualmente. Ver Hillemanns et al., 2016, *Oncol. Res. Treat*. 39: 501-506. Os principais tipos de câncer cervical são carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. Infecções de longa duração com papilomavírus humano (HPV) tipos 16 e 18 causam a maioria dos casos de câncer cervical. O padrão para a terapia de primeira linha de câncer cervical era uma terapia à base de platina mais uma terapia à base de taxano. Bevacizumab, um anticorpo anti-VEGF, foi aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos para uso em combinação com quimioterapia para o tratamento de câncer cervical, que melhorou a sobrevida global em experimentos clínicos. O tratamento de primeira linha (1L) para câncer cervical avançado é composto de bevacizumab combinado com paclitaxel mais uma platina (por exemplo, cisplatina ou carboplatina) ou paclitaxel mais topotecano. Apesar de uma taxa

de resposta objetiva de 48% (ORR) e uma sobrevida global mediana (OS) de aproximadamente 18 meses, infelizmente quase todos os pacientes apresentam recaída após este tratamento de 1L. Ver Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med*., 370:734-743. Para o tratamento de segunda linha (2L), nenhuma terapia aprovada é disponível e pacientes são frequentemente tratados com de modalidades de agente único incluindo, mas não limitados a: pemetrexed, topotecano, docetaxel, nab-paclitaxel, vinorelbina e, em alguns casos, bevacizumab. Uma meta-análise de tratamento de agente único demonstra uma taxa de resposta modesta de apenas 10,9% (isto é, 60 respondentes dentre 552 pacientes) e sobrevivências medianas globais (OS) de aproximadamente 7 meses. Ver por exemplo, Burotto *et al.*, 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria *et al.*, 2009, *Int. J. Gynecol.* Cancer. 19:1632-1637; Coronel *et al.*, 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica *et al.*, 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia et. al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30-428-431; Goncalves *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley *et al.*, 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan *et al.*, 2017, *Clin. Oncol.* (R. Coll. Radiol.) 29:153-160; Miller *et al.*, 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk *et al.*, 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia *et al.*, 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643;Rose *et al.*, 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin *et al.*, 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder *et al.*, 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; e Torfs *et al.*, 2012, *Eur. J. Cancer.* 48:1332-1340. A sobrevida relativa de cinco anos para o câncer cervical em estágio IV é de apenas 15%, demonstrando uma grande necessidade de terapia aperfeiçoada contra câncer cervical.

[0010] Permanece uma necessidade para terapias de combinação com um perfil de segurança aceitável e alta eficácia para o tratamento de câncer, em particular para o tratamento do câncer de bexiga e câncer cervical . A presente invenção atende a essa necessidade ao prover métodos para tratar câncer, como câncer de bexiga e câncer cervical, com uma combinação de um

agente à base de platina e um conjugado anticorpo anti-fator de tecido (anti-TF)-fármaco.

[0011] Todas as referências citadas neste documento, incluindo pedidos de patentes, publicações de patentes e literatura científica, são incorporadas aqui por referência em sua totalidade, como se cada referência individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

SUMÁRIO

[0012] É provido aqui um método para tratar câncer em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo um agente à base de platina e um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas de qualquer uma das

modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado a uma dose de cerca de AUC=5. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado a uma dose de AUC=5. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer é câncer de bexiga. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer é câncer cervical. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo não é um candidato para terapia curativa. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o câncer cervical é câncer cervical recorrente. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE). Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo

anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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:

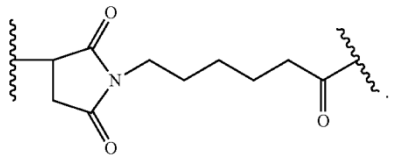
(i) uma CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:4;

(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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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 qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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 qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o ligante é um ligante de peptídeo clivável. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

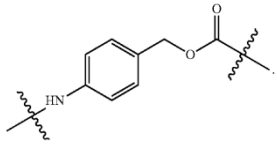
a) MC é:



,

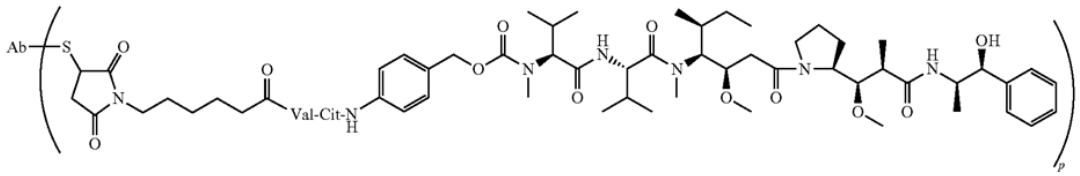
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

c) PAB é:



.

[0013] Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p denota um número de 1 a 8, S representa um resíduo sulfidrila do anticorpo anti-TF, e Ab designa o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é carboplatina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina é cisplatina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente. Em algumas de qualquer uma 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 cervical expressam TF. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina. Em algumas de qualquer uma 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 qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina. Em algumas de qualquer uma 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o um ou mais eventos

adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo é um humano. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[0014] Também é provido aqui um estojo compreendendo:

(a) uma faixa de dosagem de cerca de AUC=4 a cerca de AUC=6 de um agente à base de platina;

(b) uma faixa de dosagem de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma ; e

(c) instruções para uso do agente à base de platina e do conjugado anticorpo-fármaco de acordo com algumas de qualquer uma das modalidades aqui. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é

carboplatina. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] A **figura 1A a E** é uma série de gráficos mostrando a atividade anti-tumor da combinação de tisotumab vedotina e cisplatina em um modelo de camundongo de xenoenxerto de câncer cervical. **A)** Tamanho de tumor médio nos camundongos após tratamento com 4 mg/kg controle IgG1 (círculo preto vazio), 4 mg/kg controle IgG1-MMAE (círculo preto cheio), 4 mg/kg cisplatina (quadrado preto vazio), 2 mg/kg tisotumab vedotina (quadrado preto cheio) ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (triângulo preto vazio). Seta invertida preta indica dia de administração de dose de tisotumab vedotina. Triângulo preto invertido cheio indica dia de administração de dose de cisplatina. Carga de tumor foi avaliada por medições de compasso. Barras de erro indicam erro padrão da média. * indica $p<0,05$ de tratamento com tisotumab vedotina + cisplatina versus tratamento com agente único. **B)** Tamanho de tumor médio nos camundongos após tratamento com 4 mg/kg controle IgG1 (círculo preto vazio), 4 mg/kg controle IgG1-MMAE (círculo preto cheio), 4 mg/kg cisplatina (quadrado preto vazio), 4 mg/kg tisotumab vedotina (quadrado preto cheio) ou 4 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (triângulo preto vazio). Seta invertida preta indica dia de administração de dose de tisotumab vedotina. Triângulo invertido preto indica dia de administração de dose de cisplatina. Carga de tumor foi avaliada por medições de compasso. Barras de erro indicam erro padrão da média. * indica $p<0,05$ de tratamento com tisotumab vedotina + cisplatina versus tratamento com agente único. **C)** Tamanho de tumor médio em camundongos em Dia 38 após tratamento com 4 mg/kg controle IgG1 (Grupo 01), 4 mg/kg controle IgG1-MMAE (Grupo 02), 4 mg/kg tisotumab vedotina (Grupo 03), 2 mg/kg tisotumab vedotina (Grupo 04), 1 mg/kg tisotumab vedotina (Grupo 05), 0,5 mg/kg tisotumab vedotina

(Grupo 06), 4 mg/kg cisplatina (Grupo 07), 4 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 08), 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 09), 1 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 10), ou 0,5 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 11). **D)** Sobrevivência livre de tumor percentual com um corte de tamanho de tumor 1000 mm^3 em camundongos tratados com 4 mg/kg controle IgG1-MMAE (Grupo 02), 4 mg/kg tisotumab vedotina sozinha (Grupo 03), 4 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 08), ou 4 mg/kg cisplatina sozinha (Grupo 07). **E)** Sobrevivência livre de tumor percentual com um corte de tamanho de tumor 1000 mm^3 em camundongos tratados com 4 mg/kg controle IgG1-MMAE (Grupo 02), 2 mg/kg tisotumab vedotina sozinha (Grupo 04), 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 4 mg/kg cisplatina (Grupo 09), ou 4 mg/kg cisplatina sozinha (Grupo 07).

[0016] A **figura 2A a D** é um gráfico mostrando a atividade anti-tumor da combinação de tisotumab vedotina e cisplatina em um modelo de camundongo de câncer de bexiga. **A)** Tamanho de tumor médio nos camundongos após tratamento com controle IgG1-MMAE (círculo preto cheio), cisplatina (quadrado preto vazio), tisotumab vedotina (quadrado preto cheio) ou tisotumab vedotina combinada com cisplatina (triângulo preto vazio). Seta invertida preta indica dia de administração de dose de tisotumab vedotina. Triângulo preto invertido cheio indica dia de administração de dose de cisplatina. Carga de tumor foi avaliada por medições de compasso. Barras de erro indicam erro padrão da média. **B)** Tamanho de tumor médio em camundongos em Dia 25 após tratamento com controle IgG1-MMAE, tisotumab vedotina, cisplatina, ou tisotumab vedotina combinada com cisplatina. **C)** Tamanho de tumor médio em camundongos em Dia 32 após tratamento com tisotumab vedotina ou tisotumab vedotina combinada com cisplatina. **D)** Sobrevivência livre de tumor percentual com um corte de

tamanho de tumor 500 mm^3 em camundongos tratados com controle IgG1-MMAE, tisotumab vedotina sozinha, cisplatina sozinha, tisotumab vedotina combinada com cisplatina.

[0017] A **figura 3A a C** é um gráfico mostrando a atividade anti-tumor da combinação de tisotumab vedotina e carboplatina em um modelo de camundongo de câncer cervical. **A)** Tamanho de tumor médio nos camundongos após tratamento com 2 mg/kg controle IgG1 (círculo aberto), 2 mg/kg controle IgG1-MMAE (círculo fechado), 2 mg/kg tisotumab vedotina (quadrado fechado), 40 mg/kg carboplatina (quadrado aberto), 80 mg/kg carboplatina (diamante aberto), 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 40 mg/kg carboplatina (triângulo aberto) ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 80 mg/kg carboplatina (triângulo fechado). Setas indicam o dia de tratamento. Carga de tumor foi avaliada por medições de compasso. Barras de erro indicam erro padrão da média. **B)** Tamanho de tumor médio em camundongos em dia 20 após tratamento com 2 mg/kg controle IgG1 (círculo aberto), 2 mg/kg controle IgG1-MMAE (círculo fechado), 2 mg/kg tisotumab vedotina (quadrado fechado), 40 mg/kg carboplatina (quadrado aberto), 80 mg/kg carboplatina (diamante aberto), 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 40 mg/kg carboplatina (triângulo aberto) ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 80 mg/kg carboplatina (triângulo fechado). **C)** A sobrevivência livre de progressão percentual com um corte de tamanho de tumor a 750 mm^3 em camundongos tratados com 2 mg/kg controle IgG1 (círculo aberto), 2 mg/kg controle IgG1-MMAE (círculo fechado), 2 mg/kg tisotumab vedotina (quadrado fechado), 40 mg/kg carboplatina (quadrado aberto), 80 mg/kg carboplatina (diamante aberto), 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 40 mg/kg carboplatina (triângulo aberto) ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 80 mg/kg carboplatina (triângulo fechado).

[0018] A **figura 4A a B** é um gráfico mostrando a atividade anti-

tumor da combinação de tisotumab vedotina e cisplatina em um modelo de camundongo de xenoenxerto de câncer cervical. **A)** Volume de tumor médio em camundongos após tratamento com 2 mg/kg controle IgG1 (círculo cinza claro), 2 mg/kg controle IgG1-MMAE (quadrado cinza), 2 mg/kg tisotumab vedotina (triângulo cinza claro), 40 mg/kg carboplatina (triângulo cinza escuro), ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 40 mg/kg carboplatina (círculo preto). Setas indicam o dia de tratamento. Carga de tumor foi avaliada por medições de compasso. Barras de erro indicam erro padrão da média. **B)** A sobrevivência livre de progressão percentual com um corte de tamanho de tumor de 1.000 m^3 em camundongos tratados com 2 mg/kg controle IgG1, 2 mg/kg controle IgG1-MMAE, 2 mg/kg tisotumab vedotina, 40 mg/kg carboplatina, ou 2 mg/kg tisotumab vedotina combinada com 40 mg/kg carboplatina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[0019] A fim de que a presente descrição possa ser mais facilmente compreendida, certos termos são primeiro definidos. Como usado neste pedido, exceto se expressamente disposto de outra forma aqui, cada um dos seguintes termos terá o significado especificado abaixo. Definições adicionais são estabelecidas em todo o pedido.

[0020] O termo “e/ou”, onde usado aqui. Deve ser considerado como uma descrição específica de cada uma das duas características especificadas, ou componentes, com ou sem a outra. Assim, o termo “e/ou” como usado em uma frase tal como “A e/ou B” aqui é destinado a incluir “A e B”, “A ou B”, “A” (sozinho), e “B” (sozinho). Do mesmo modo, o termo “e/ou” como usado em uma frase tal como “A, B, e/ou C” é destinado a 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).

[0021] Deve ser entendido que aspectos e modalidades da invenção

descritos aqui incluem aspectos e modalidades “compreendendo”, “consistindo” e “consistindo essencialmente em”.

[0022] Salvo definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido pelo versado na técnica à qual esta descrição está relacionada. Por exemplo, o Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2a. ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3a. ed., 1999, Academic Press; e o Oxford Dictionary of Biochemical And Molecular Biology, Revisto, 2000, Oxford University Press, proveem ao versado um dicionário geral de muitos dos termos usados nesta descrição.

[0023] Unidades, prefixos e símbolos são denotados em sua forma aceita pelo Sistema Internacional de Unidades (SI). As faixas numéricas incluem os números que definem a faixa. Os títulos dados aqui não são limitações dos vários aspectos da descrição, que podem ser tidos por referência ao relatório descritivo como um todo. Consequentemente, os termos definidos imediatamente abaixo são definidos de forma mais completa por referência ao relatório descritivo em sua totalidade.

[0024] Os termos “fator de tecido”, “TF”, “CD142”, “antígeno de fator de tecido”, “antígeno TF” e “antígeno CD142” são usados de modo interpermutável aqui, e, salvo especificado de outra forma, incluem quaisquer variantes, isoformas e homólogos de espécies de fator de tecido humano que são naturalmente expressados por células ou são expressados em células transfectadas com o gene do fator de tecido. Em algumas modalidades, fator de tecido compreende a sequência de aminoácido verificada sobre o acesso Genbank NP_001984.

[0025] O termo “imunoglobulina” refere-se a uma classe de glicoproteínas estruturalmente relacionadas consistindo em dois pares de cadeias polipeptídeo, um par de cadeias leves de peso molecular baixo (L) e um par de cadeias pesadas (H), todas as quatro interconectadas por ligações

dissulfeto. A estrutura de imunoglobulinas foi bem distinguida. Ver, por exemplo, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2ª. ed. Raven Press, N .Y. (1989)). Brevemente, cada cadeia pesada tipicamente é constituída de uma região variável de cadeia pesada (abreviada aqui como V_H ou VH) e uma região constante de cadeia pesada (C_H ou CH). A região constante de cadeia pesada tipicamente é constituída de três domínios, C_H1, C_H2, e C_H3. As cadeias pesadas são geralmente interconectadas via ligações dissulfeto na assim chamada "região de dobradiça". Cada cadeia leve tipicamente é constituída de uma região variável de cadeia leve (abreviada aqui como V_L ou VL) e uma região constante de cadeia leve (C_L ou CL). A região constante de cadeia leve tipicamente é constituída de um domínio, C_L. A CL pode ser de isotipo κ (kappa) ou λ (lambda). Os termos "domínio constante" e "região constante" são usados de modo interpermutável aqui. Salvo indicado ao contrário, a numeração de resíduos de aminoácido na região constante é de acordo com o índice EU-index, como descrito 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 de qualquer um dos isotipos comumente conhecidos, incluindo, mas não limitados a IgA, IgA secretória, IgG e IgM. As subclasses de IgG são também bem conhecidas dos versados e incluem, mas não são limitadas a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. "Isotipo" refere-se à classe ou subclasse de anticorpo (por exemplo, IgM ou IgG1) que é codificada pelos genes de região constante de cadeia pesada.

[0026] O termo "região variável" ou "domínio variável" refere-se a domínio de um anticorpo de cadeia pesada ou leve 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 nativo podem ser subdivididas adicionalmente em regiões de hipervariabilidade (ou regiões hiperariáveis, que podem ser hipervariáveis em sequência e/ou forma de alças

estruturalmente definidas), também chamadas regiões de determinação de complementariedade (CDRs), interdispersas com regiões que são mais conservadas, chamadas regiões de armação (FRs). Os termos "regiões de determinação de complementariedade" e "CDRs", sinônimos com "regiões hipervariáveis" ou "HVRs" são conhecidos na técnica para se referir a sequências de aminoácidos não contíguas dentro das regiões variáveis de anticorpo, que conferem especificidade ao 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 cadeia leve região variável (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). "Regiões de armação" e "FR" são conhecidas na técnica para se referir a porções não CDR das regiões variáveis das cadeias pesada e leve. Em geral, existem quatro FRs em cada região variável de cadeia pesada de comprimento completo (FR-H1, FR-H2, FR-H3, e FR-H4), e quatro FRs em cada região variável de cadeia leve de comprimento completo (FR-L1, FR-L2, FR-L3, e FR-L4). Dentre de cada V_H e $V_{L,}$ três CDRs e quatro FRs são tipicamente dispostas a partir do amino-término para carbóxi-término na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (Ver também Chothia e Lesk *J. Mot. Biol*., 195, 901-917 (1987)).

[0027] O termo "anticorpo" (Ab) no contexto da presente invenção, refere-se a uma molécula de imunoglobulina, um fragmento de uma molécula de imunoglobulina, ou um derivado de uma das mesmas, que tem a capacidade para especificamente se ligar a um antígeno sob típicas condições fisiológicas com uma meia vida de períodos de tempo significantes, tal como pelo menos cerca de 30 min, pelo menos cerca de 45 min, 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 definido de modo funcionalmente relevante (tal como um tempo suficiente para induzir,

promover, intensificar, 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 pesada e leve 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 para tecidos hospedeiros ou fatores, incluindo várias células do sistema imune (tal como células efetoras) e componentes do sistema de complemento, tal como C1q, o primeiro componente na via clássica de ativação do complemento. Um anticorpo também pode ser um anticorpo biespecífico, diacorpo, anticorpo multiespecífico ou molécula similar.

[0028] O termo “anticorpo monoclonal” como usado aqui refere-se a uma preparação de moléculas anticorpo que são produzidas de modo recombinante com uma sequência de aminoácido primária única. Uma composição de anticorpo monoclonal exibe uma especificidade e afinidade de ligação única para um epítopo particular. Consequentemente, o termo “anticorpo monoclonal humano” refere-se a anticorpos exibindo uma especificidade de ligação única que tem regiões variáveis e constantes derivadas das sequências de imunoglobulina da linhagem germinativa humana. Os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados por um hibridoma que inclui uma célula B obtida de um animal não humano transgênico ou transcromossômico, tal como um camundongo transgênico, tendo um genoma compreendendo um transgene de cadeia pesada humano e um transgene de cadeia leve, fusionados a uma célula imortalizada.

[0029] Um “anticorpo isolado” refere-se a um anticorpo que é substancialmente livre de outros anticorpos tendo diferentes especificidades antigênicas (por exemplo, um anticorpo isolado que se liga especificamente ao TF é substancialmente livre de anticorpos que se ligam especificamente a antígenos diferentes de TF). Um anticorpo isolado que se liga especificamente

ao TF pode, no entanto, ter reatividade cruzada com outros antígenos, tal como moléculas de TF de diferentes espécies. Além disso, um anticorpo isolado pode ser substancialmente livre de outro material celular e/ou produtos químicos. Em uma modalidade, um anticorpo isolado inclui um conjugado de anticorpo fixado a outro agente (por exemplo, fármaco de molécula pequena). Em algumas modalidades, um anticorpo anti-TF isolado inclui um conjugado de um anticorpo anti-TF com um fármaco de molécula pequena (por exemplo, MMAE ou MMAF).

[0030] Um "anticorpo humano" (HuMAb) refere-se a um anticorpo tendo regiões variáveis em que ambas as FRs e CDRs são derivadas de sequências de linhagem germinativa de imunoglobulina humanas. Além disso, se o anticorpo contém uma região constante, a região constante também é derivada de sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa humana. Os anticorpos humanos da descrição podem incluir resíduos de aminoácido não codificados por sequências de imunoglobulina de linhagem germinativa humana (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese aleatória ou específica de sítio *in vitro* ou por mutação somática *in vivo*). No entanto, o termo "anticorpo humano", como usado aqui, não se destina a incluir anticorpos em que as sequências de CDR derivadas da linhagem germinativa de outras espécies de mamíferos, tal como um camundongo, foram enxertadas em sequências de armação humanas. Os termos " anticorpos humanos" e "anticorpos completamente humanos" são usados como sinônimos.

[0031] O termo "anticorpo humanizado", como usado aqui, refere-se a um anticorpo não humano geneticamente modificado, que contém constantes de domínio de anticorpo humano e variáveis domínio não humano modificados para conter um nível elevado de homologia de sequência para variáveis de domínio humano. Isto pode ser obtido por enxerto das seis regiões de determinação de complementariedade de anticorpos não humanos (CDRs), que juntos forma o sítio de ligação ao antígeno, sobre uma região de

armação de aceitador humano homólogo (FR) (ver WO92/22653 e EP0629240). A fim de completamente reconstituir a finidade de ligação e especificidade do anticorpo parental, a substituição de resíduos de armação a partir do anticorpo parental (isto é, o anticorpo não humano) nas regiões de armação humanas (retro-mutações) pode ser requerida. A modelagem estrutural de homologia pode ajudar a identificar os resíduos de aminoácido nas regiões de armação que são importantes para as propriedades de ligação do anticorpo. Assim, um anticorpo humanizado pode compreender sequências de CDR não humanas, primariamente regiões de armação humana opcionalmente compreendendo uma ou mais retro-mutações de aminoácidos para a sequência de aminoácido não humana, e regiões constantes completamente humanas. Opcionalmente, modificações de aminoácidos adicionais, que não são necessariamente retro-mutações, podem ser aplicadas para obter um anticorpo humanizado com características preferidas, tal como afinidade e propriedades bioquímicas.

[0032] O termo “anticorpo quimérico”, como usado aqui, refere-se 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 humana. Os anticorpos quiméricos podem ser gerados por engenharia de anticorpo. “A engenharia de anticorpo” é um termo usado de modo genérico para diferentes tipos de modificações de anticorpos, e que é um processo bem conhecido pelo versado. Em particular, um anticorpo quimérico pode ser gerado usando técnicas padrão de DNA. Como descrito em Sambrook *et al.*, 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15. Assim, o anticorpo quimérico pode ser um anticorpo recombinante geneticamente ou um enzimaticamente modificado. Está dentro do conhecimento do versado gerar um anticorpo quimérico e, assim, geração do anticorpo quimérico, de acordo com a presente invenção, pode ser realizada por outros métodos dos descritos

aqui. Os anticorpos monoclonais quiméricos para aplicações terapêuticas são desenvolvidos para reduzir a imunogenicidade do anticorpo. Eles podem conter tipicamente regiões variáveis não humanas (por exemplo, murinos), que são específicos para o antígeno de interesse, e domínios de cadeia pesada e leve de anticorpo humano constante. Os termos "região variável" ou "domínios variáveis" como usado no contexto de anticorpos quiméricos, refere-se a uma região que compreende as CDRs e regiões de armação de ambas as cadeias pesadas e leves da imunoglobulina.

[0033] Um "anticorpo anti-antígeno" refere-se a um anticorpo que se liga ao antígeno. Por exemplo, um anticorpo anti-TF é um anticorpo que se liga ao antígeno TF.

[0034] Uma "porção de ligação ao antígeno" ou fragmento de ligação ao antígeno" de um anticorpo refere-se a um ou mais fragmentos de um anticorpo que retém a capacidade de se ligar especificamente ao antígeno ligado pelo anticorpo completo. Exemplos de fragmentos de anticorpo (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) incluem, mas não são limitados a, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; diacorpos; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia única (por exemplo, scFv); e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpo. A digestão por papaína de anticorpos produz dois fragmentos idênticos de ligação ao antígeno, chamados fragmentos "Fab", cada com uma ligação única aos sítios do antígeno, e um fragmento residual "Fc", cujo nome reflete sua capacidade para cristalizar prontamente. O tratamento com pepsina dá um fragmento $F(ab')_2$ que tem dois sítios de combinação de antígeno e ainda é capaz de reticular o antígeno.

[0035] "Porcentagem (%) de identidade de sequência" em relação a uma sequência de polipeptídeo de referência é definida como a porcentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata que são idênticos aos resíduos de aminoácidos na sequência de polipeptídeo de referência, após

o alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário, para atingir a identidade de sequência percentual máxima, e não considerando quaisquer substituições conservativas como parte da identidade de sequência. O alinhamento para fins de determinação da identidade percentual da sequência de aminoácidos pode ser alcançado de vários modos, que estão dentro da habilidade na técnica, por exemplo, usando *software* de computador disponível publicamente, como *software* BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Os versados na técnica podem determinar os parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para atingir o alinhamento máximo ao longo do comprimento total das sequências sendo comparadas. Por exemplo, a % de identidade de sequência de uma dada sequência de aminoácidos A com, ou contra uma dada sequência de aminoácidos B (que pode, alternativamente, ser expressa como uma dada sequência de aminoácidos A que tem ou compreende uma certa % de identidade de sequência a, com, ou contra uma dada sequência de aminoácidos B) é calculada da seguinte forma:

100 vezes a fração X/Y

onde X é o número de resíduos de aminoácidos classificados como correspondências idênticas pela sequência no alinhamento do programa de A e B, e onde Y é o número total de resíduos de aminoácidos em B. Deve ser reconhecido que onde o comprimento de sequência de aminoácido A não é igual ao comprimento de sequência de aminoácido B, a % de identidade de sequência de A para B não será igual à % de identidade de sequência de B para A.

[0036] Como usado aqui, os termos “ligação”, “se liga” ou “especificamente se liga” no contexto da ligação de um anticorpo a um antígeno pré-determinado tipicamente é uma ligação com uma afinidade correspondendo 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

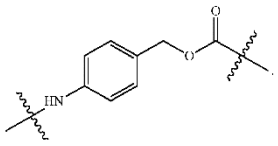
menos, cerca de 10^{-10} M ou menos, ou cerca de 10^{-11} M ou mesmo menos, quando determinado por, por exemplo, tecnologia de BioLayer Interferometry (BLI) em um instrumento Octet HTX usando o anticorpo como o ligando e o antígeno como o análito, e em que o anticorpo se liga ao antígeno predeterminado com uma afinidade correspondendo 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 do que sua K_D de ligação a um antígeno não específico (por exemplo, BSA, caseína) diferente do antígeno predeterminado ou um antígeno intimamente relacionado. A quantidade com a qual K_D de ligação é menor é dependente da K_D do anticorpo, de modo que, quando a K_D do anticorpo é muito baixa, então, a quantidade com a qual a K_D de ligação ao antígeno é menor do que a K_D de ligação a um antígeno não específico pode ser pelo menos de 10.000 vezes (isto é, o anticorpo é altamente específico).

[0037] O termo **"**K_D" (M), como usado aqui, refere-se a dissociação constante de equilíbrio de uma particular interação anticorpo-antígeno. Afinidade, como usado aqui, e K_D são inversamente relacionados, isto é, que uma maior afinidade é destinada a se referir a menor K_D, e maior afinidade é destinada a se referir a maior K_D.

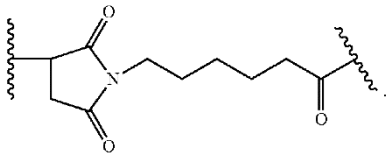
[0038] O termo "ADC" refere-se a um conjugado anticorpo-fármaco, que, no contexto da presente invenção, refere-se a um anticorpo anti-TF, que é acoplado a uma porção do fármaco (por exemplo, MMAE ou MMAF) como descrito no presente pedido.

[0039] As abreviações "vc" e "val-cit" referem-se ao dipeptídeo valina-citrulina.

[0040] A abreviação "PAB" refere-se a espaçador auto-imolativo:



[0041] A abreviação “MC” refere-se a ‘esticador’ maleimidocaproil:



[0042] O termo “Ab-MC-vc-PAB-MMAE” refere-se a um anticorpo conjugado ao fármaco MMAE através de um ligante MC-vc-PAB.

[0043] Um “agente à base de platina” se refere a uma molécula ou composição compreendendo uma molécula contendo um complexo de coordenação compreendendo o elemento químico platina e útil como um fármaco de quimioterapia. Os agentes à base de platina geralmente atuam inibindo a síntese de DNA e alguns têm atividade alquilante. Os agentes à base de platina abrangem aqueles que estão sendo usados atualmente como parte de um regime de quimioterapia, aqueles que estão atualmente em desenvolvimento e aqueles que podem ser desenvolvidos no futuro.

[0044] Um “câncer” refere-se a um amplo grupo de várias doenças distinguidas pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo. Um “câncer” ou “tecido canceroso” pode incluir um tumor. A divisão celular desregulada e o crescimento resultam na formação de tumores malignos que invadem os tecidos vizinhos e também podem metastatizar para partes distantes do corpo através do sistema linfático ou corrente sanguínea. Após a metástase, os tumores distais podem ser considerados “derivados de” o tumor pré-metástase. Por exemplo, um “tumor derivado de” um câncer cervical refere-se a um tumor que é o resultado de um câncer cervical metastizado.

[0045] “Tratamento” ou “terapia” de um indivíduo refere-se a qualquer tipo de intervenção ou processo realizado em, ou a administração de

um agente ativo para o indivíduo com o objetivo de reverter, aliviar, melhorar, inibir, desacelerar ou prevenir o início, progressão, desenvolvimento, severidade, ou recorrência de um sintoma, complicação, condição, ou indícios bioquímicos associados a uma doença. Em algumas modalidades, a doença é câncer.

[0046] Um "indivíduo" inclui qualquer humano ou animal não humano. O termo "animal não humano" inclui, mas não é limitado a, vertebrados tal como primatas não humanos, ovelhas, cães e roedores, como ratos, ratos e porquinhos-da-índia. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano. os termos "indivíduo" e "paciente" e "individual" são usados de modo interpermutável aqui.

[0047] Uma "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "dosagem terapeuticamente eficaz" de um fármaco ou agente terapêutico é qualquer quantidade do fármaco que, quando usado sozinho ou em combinação com outro agente terapêutico, protege um indivíduo contra o início de uma doença ou promove regressão da doença evidenciada por uma diminuição na severidade dos sintomas da doença, um aumento em frequência e duração de períodos livres de sintomas da doença, ou uma prevenção de deficiência ou incapacidade devido à aflição da doença. A capacidade de um agente terapêutico para promover a regressão da doença pode ser avaliada usando uma variedade de métodos conhecidos pelo praticante qualificado, tal como em indivíduos humanos durante experiências clínicas, em sistemas de modelos animais previsores da eficácia em humanos, ou por testes da atividade do agente em ensaios *in vitro*.

[0048] A título de exemplo para o tratamento de tumores, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anticâncer inibe o crescimento celular ou crescimento do tumor por pelo menos cerca de 10%, por pelo menos cerca de 20%, por pelo menos cerca de 30%, por pelo menos cerca de 40%, por pelo menos cerca de 50%, por pelo menos cerca de 60%,

por pelo menos cerca de 70%, ou por pelo menos cerca de 80%, por pelo menos cerca de 90%, por pelo menos cerca de 95%, por pelo menos cerca de 96%, por pelo menos cerca de 97%, por pelo menos cerca de 98%, ou por pelo menos cerca de 99% em um indivíduo(s) tratado(s) (por exemplo, um ou mais indivíduos tratados) com relação a um indivíduo(s) não tratado(s) (por exemplo, um ou mais indivíduos não tratados. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anticâncer inibe o crescimento celular ou crescimento do tumor em 100% em um indivíduo(s) tratado(s) (por exemplo, um ou mais indivíduos tratados) com relação a um indivíduo(s) não tratado(s) (por exemplo, um ou mais indivíduos não tratados.

[0049] Em outras modalidades da descrição, regressão do tumor pode ser observada e continuar por um período de pelo menos cerca de 20 dias, pelo menos cerca de 30 dias, pelo menos cerca de 40 dias, pelo menos cerca de 50 dias, ou pelo menos cerca de 60 dias. Não obstante estas medições finais de eficácia terapêutica, avaliação de fármacos imunoterapêuticos também deve permitir um “padrão relacionado com respostas imunes”.

[0050] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um fármaco (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou um agente à base de platina) inclui uma “ quantidade profilaticamente eficaz”, que é qualquer quantidade do fármaco que, quando administrado sozinho ou em combinação com um agente anticâncer a um indivíduo em risco de desenvolver um câncer (por exemplo, um indivíduo tendo uma condição pré-maligna) ou sofrendo de uma recorrência de câncer, inibe o desenvolvimento ou recorrência do câncer. Em algumas modalidades, a quantidade profilaticamente eficaz evita o desenvolvimento ou recorrência do câncer totalmente. “Inibir” o desenvolvimento ou recorrência de um câncer significa ou diminuir a possibilidade do desenvolvimento ou recorrência do câncer, ou prevenir o desenvolvimento ou recorrência do câncer completamente.

[0051] Como usado aqui, “ dose subterapêutica” significa uma dose

de um composto terapêutico (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou um agente à base de platina) que é menor do que a dose comum ou típica do composto terapêutico quando administrados sozinho para o tratamento de uma doença hiperproliferativa (por exemplo, câncer).

[0052] Um "padrão relacionado com resposta imune" refere-se a um padrão de resposta clínica frequentemente observado em pacientes com câncer tratado com agentes imunoterapêuticos que produzem efeitos antitumor por indução de respostas imunes específicas de câncer ou por modificação de processos imunes nativos. Este padrão de resposta é distinguido por um efeito terapêutico benéfico que segue um aumento inicial em carga de tumor ou o aparecimento de novas lesões que, na avaliação de agentes quimioterapêuticos tradicionais, deveria ser classificado como progressão da doença e deveria ser sinônimo de falha do fármaco. Consequentemente, a avaliação apropriada de agentes imunoterapêuticos pode requerer um monitoramento a longo prazo efeitos destes agentes sobre a doença alvo.

[0053] A título de exemplo, um "agente anticâncer" promove regressão do câncer em um indivíduo. Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco promove regressão do câncer ao ponto de eliminar o câncer. "Promover regressão de câncer " significa que a administração de uma quantidade eficaz do fármaco, sozinho ou em combinação com um agente anticâncer, resulta em uma redução em crescimento do tumor ou tamanho, necrose do tumor, uma diminuição em severidade de pelo menos um sintoma de doença, um aumento em frequência e duração de períodos livres de sintomas da doença, ou uma prevenção de prejuízo ou da deficiência devido à aflição da doença. Além disso, os termos "efetivo" e "eficácia" com relação a um tratamento inclui tanto eficácia farmacológica como segurança fisiológica. A eficácia farmacológica refere-se à capacidade do fármaco para promover a regressão do câncer no paciente.

Segurança fisiológica refere-se ao nível de toxicidade ou outros efeitos fisiológicos adversos a nível celular, órgão e/ou organismo (efeitos adversos) resultantes da administração do fármaco.

[0054] "Resposta sustentada" refere-se ao efeito sustentado na redução do crescimento do tumor após cessação de um tratamento. Por exemplo, o tamanho do tumor pode permanecer como sendo o mesmo ou menor, como comparado ao tamanho no começo da fase de administração. Em algumas modalidades, a resposta sustentada tem uma duração que é pelo menos igual como a duração de tratamento, ou pelo menos 1,5, 2,0, 2,5, ou 3 vezes mais longo do que a duração do tratamento.

[0055] Como usado aqui, "resposta completa" ou "CR" refere-se a desaparecimento de todas as lesões alvo; "resposta parcial" ou "PR" refere-se a pelo menos um 30% diminuição na soma dos diâmetros mais longos (SLD) das lesões alvo, tomando como referência a linha de base SLD; e "doença estável" ou "SD" refere-se a nem um encolhimento suficiente de lesões alvo para qualificar para PR, nem aumento suficiente para qualificar para PD, tomando como referência o menor SLD desde o início do tratamento.

[0056] Como usado aqui, "sobrevivência livre de progressão" ou "PFS" refere-se à extensão de tempo durante e após tratamento durante o qual a doença sendo tratada (por exemplo, câncer) não se torna pior. A sobrevivência livre de progressão pode incluir a quantidade de tempo em que os pacientes experimentaram uma resposta completa ou uma resposta parcial, bem como a quantidade de tempo que os pacientes experimentaram doença estável.

[0057] Como usado aqui, "taxa de resposta global" ou "ORR" refere-se à soma de taxa de resposta completa (CR) e taxa de resposta parcial (PR).

[0058] Como usado aqui, "sobrevivência global" ou "OS" refere-se a porcentagem de indivíduos em um grupo que provavelmente estará vivo após uma duração particular de tempo.

[0059] O termo “dose à base do peso”, como referido aqui, significa que uma dose administrada a um indivíduo é calculada com base no peso do indivíduo. Por exemplo, quando um indivíduo com 60 kg de peso corporal requer 2,0 mg/kg de um agente à base de platina ou um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, um pode calcular e usar a quantidade apropriada do agente à base de platina ou conjugado anticorpo anti-TF-fármaco (isto é, 120 mg) para administração ao dito indivíduo.

[0060] O uso do termo “dose fixa” com relação a um método da descrição significa que dois ou mais agentes diferentes (por exemplo, um agente à base de platina e um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco) são administrados a um indivíduo em razões particulares (fixas) com cada outra. Em algumas modalidades, a dose fixa é baseada na quantidade (por exemplo, mg) dos agentes. Em certas modalidades, a dose fixa é baseada na concentração (por exemplo, mg/ml) dos agentes. Por exemplo, uma razão 3:1 de um agente à base de platina a um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado a um indivíduo pode significar cerca de 240 mg do agente à base de platina e cerca de 80 mg do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou cerca de 3 mg/ml do agente à base de platina e cerca de 1 mg/ml do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco são administrados ao indivíduo.

[0061] O uso do termo “dose padrão”, com relação aos métodos e dosagens da descrição, significa uma dose que é administrada a um indivíduo sem variação com relação ao peso ou área de superfície corporal (BSA) do indivíduo. A dose padrão não é, assim, provida como uma dose em mg/kg, mas, ao contrário, como uma quantidade absoluta do agente (por exemplo, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou o agente à base de platina). Por exemplo, um indivíduo com 60 kg de peso corporal e um indivíduo com 100 kg de peso corporal devem receber a mesma dose igual de um anticorpo ou um conjugado anticorpo-fármaco (por exemplo, 240 mg de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou, por exemplo, 750 mg de um agente à base de

platina).

[0062] A frase “farmaceuticamente aceitável” indica que a substância ou composição deve ser compatível de modo químico e/ou toxicológico com outros ingredientes compreendendo uma formulação, e/ou o mamífero sendo tratado com a mesma.

[0063] A frase “sal farmaceuticamente aceitável” como usada aqui, refere-se a sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto da invenção. Sais exemplificativos incluem, mas não são limitados, a 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, sais de 4,4’-metileno-bis - (2-hidroxi-3-naftoato)), sais de metais alcalinos (por exemplo, sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, magnésio) e sais de amônio. Um sal farmaceuticamente aceitável pode envolver a inclusão de outra molécula, 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 farmaceuticamente aceitável pode ter mais de um átomo carregado em sua estrutura. Os casos em que vários átomos carregados fazem parte do sal farmaceuticamente aceitável podem ter múltiplos contra-íons. Portanto, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter um ou mais átomos carregados e/ou um ou mais contra-íons.

[0064] “Administrar” ou “administração” referem-se à introdução física de um agente terapêutico para um indivíduo, usando qualquer um de vários métodos e sistemas de entrega conhecidos dos versados na técnica. Vias exemplificativas de administração para o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina incluem intravenosa, intramuscular,

subcutânea, intraperitoneal, espinal ou outras vias parenterais de administração, por exemplo, por injeção ou infusão (por exemplo, infusão intravenosa). A frase " administração parenteral " como usado aqui significa modos de administração diferentes de administração enteral e topical, geralmente por injeção, e inclui, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, epidural e intrasternal, assim como eletroporação *in vivo*. Um agente terapêutico pode ser administrado via uma via não parenteral, ou oralmente. Outras vias não parenterais incluem uma via de administração tópica, epidérmica ou mucosal, por exemplo, intranasalmente, vaginalmente, retalmente, sublingualmente ou topicamente. Administração também pode ser realizada, por exemplo, uma vez, uma pluralidade de vezes, e/ou durante um ou mais períodos prolongados.

[0065] Os termos "linha de base" ou "valor de linha de base " usados de modo interpermutável aqui podem se referir a uma medição ou caracterização de um sintoma antes da administração da terapia (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, e/ou um agente à base de platina, como descrito aqui) ou no começo de administração da terapia. O valor de linha de base pode ser comparado a um valor de referência a fim de determinar a redução ou melhora de um sintoma de uma doença contemplada aqui, tal como doença associada ao TF contemplada aqui (por exemplo, câncer de bexiga ou câncer cervical). Os termos "referência" ou "valor de referência" usados de modo interpermutável aqui podem ser referir a uma medição ou caracterização de um sintoma após administração da terapia (por exemplo, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, e/ou um agente à base de platina, como descrito aqui). O valor de referência pode ser medido uma ou mais vezes durante um regime de

dosagem ou ciclo de tratamento ou na conclusão do regime de dosagem ou ciclo de tratamento. Um "valor de referência" pode ser um valor absoluto; um valor relativo; um valor que tem um limite superior e/ou inferior, uma faixa de valores, um valor médio; um valor mediano: um valor de média; ou um valor como comparado a um valor de linha de base.

[0066] Similarmente, um "valor de linha de base" pode ser um valor absoluto; um valor relativo; um valor que tem um limite superior e/ou inferior, uma faixa de valores, um valor médio; um valor mediano: um valor de média; ou um valor como comparado a um valor de linha de referência. O valor de referência e/ou valor de linha de base podem ser obtidos de um indivíduo, de dois diferentes indivíduos ou de um grupo de indivíduos (por exemplo, um grupo de dois, três, quatro, cinco ou mais indivíduos).

[0067] O termo "monoterapia" como usado aqui significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou agente à base de platina é o único agente anticâncer administrado ao indivíduo durante o ciclo de tratamento. Outros agentes terapêuticos, no entanto, podem ser administrados ao indivíduo. Por exemplo, agentes anti-inflamatórios ou outros agentes administrados a um indivíduo 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.

[0068] Um "evento adverso" (AE), conforme usado aqui, é qualquer sinal desfavorável e geralmente não intencional ou indesejável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença associada ao uso de um tratamento médico. Um tratamento médico pode ter um ou mais AEs associados e cada AE pode ter o mesmo ou diferente nível de gravidade. Referência a métodos capazes de "alterar eventos adversos" significa um regime de tratamento que diminui a incidência e/ou gravidade de um ou mais AEs associados ao uso de um regime de tratamento diferente.

[0069] Um “evento adverso sério” ou “SAE” como usado aqui é um evento adverso que atende a um dos seguintes critérios:

- É fatal ou com risco de vida (como usado na definição de evento adverso grave, “risco de vida” refere-se a um evento em que o paciente estava em risco de morte no momento do evento; não se refere a um evento que hipoteticamente poderia ter causado a morte se fosse mais severo.

[0070]
- Resulta em deficiência/incapacidade persistente ou significativa
- Constitui uma anomalia congênita/defeito de nascença
- É clinicamente significativo, isto é, definido como um evento que coloca o paciente em risco ou pode exigir intervenção médica ou cirúrgica para prevenir um dos resultados listados acima. O julgamento médico e científico deve ser exercido para decidir se um EA é “clinicamente significativo”
- Requer internação hospitalar ou prolongamento da internação existente, excluindo os seguintes: 1) tratamento de rotina ou monitoramento da doença de base, não associado a qualquer deterioração do estado; 2) tratamento eletivo ou pré-planejado para condição pré-existente que não tem relação com a indicação em estudo e não piorou desde a assinatura do termo de consentimento informado; e 3) razões sociais e cuidados temporários na ausência de qualquer deterioração na condição geral do paciente.

[0071] O uso da alternativa (por exemplo, “ou”) deve ser entendido como significando qualquer um, ambos ou qualquer combinação das alternativas. Como usado aqui, os artigos indefinidos “um” ou “uma” devem ser entendidos como se referindo a “um ou mais” de qualquer componente recitado ou enumerado.

[0072] Os termos “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” referem-se a um valor ou composição que está dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor ou composição particular, como determinado por um

versado na técnica, que dependerá em parte de 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 dentro de 1 ou mais de 1 desvio padrão de acordo com a prática na técnica. Alternativamente, “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” pode significar uma faixa de até 20%. Além disso, particularmente com relação a sistemas ou processos biológicos, os termos podem significar até uma ordem de grandeza ou até 5 vezes de um valor. Quando determinados valores ou composições são providos no pedido e nas reivindicações, salvo indicado de outra forma, o significado de “cerca de” ou “compreendendo essencialmente de” deve ser assumido como estando dentro de uma faixa de erro aceitável para esse valor ou composição particular.

[0073] Os termos “cerca de uma vez a cada semana”, “cerca de uma vez a cada duas semanas”, ou quaisquer outros termos de intervalo de dosagem, como usados aqui, significam números aproximados. “Quase uma vez a cada semana” pode incluir a cada sete dias ± um dia, isto é, a cada seis dias a cada oito dias. “Quase uma vez a cada duas semanas” pode incluir a cada catorze dias ± dois dias, isto é, a cada doze dias a cada dezesseis dias. “Quase uma vez a cada três semanas” pode incluir a cada vinte e um dias ± três dias, isto é, a cada dezoito dias a cada vinte e quatro dias. Aproximações similares se aplicam, por exemplo, a cerca de uma vez a cada quatro semanas, cerca de uma vez a cada cinco semanas, cerca de uma vez a cada seis semanas, e cerca de uma vez a cada doze semanas. Em algumas modalidades, um intervalo de dosagem de cerca de uma vez a cada seis semanas ou cerca de uma vez a cada doze semanas significa que a primeira dose pode ser administrada em qualquer dia na primeira semana e, então, a próxima dose pode ser administrada qualquer dia na sexta ou décima-segunda semana, respectivamente. Em outras modalidades, um intervalo de dosagem de cerca de uma vez a cada seis semanas ou cerca de uma vez a cada doze semanas

significa que a primeira dose é administrada em um particular dia da primeira semana (por exemplo, segunda-feira) e, então, a próxima dose é administrada no mesmo dia nas sexta ou décima-segunda semanas (isto é, segunda-feira), respectivamente.

[0074] Como descrito aqui, qualquer faixa de concentração, faixa de porcentagem, faixa de razão ou faixa de número inteiro devem ser entendidas como incluindo o valor de qualquer número inteiro dentro da faixa recitada e, quando apropriado, frações do mesmo (tal como um décimo e um centésimo de um número inteiro), salvo de outra forma indicado.

[0075] Vários aspectos da descrição são descritos em detalhes adicionais nas seguintes subseções.

II. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[0076] A presente invenção provê conjugados anticorpo anti-TF-fármaco que se ligam ao TF para uso no tratamento de câncer em que o conjugado anticorpo-fármaco é para administração, ou para ser administrado em combinação com um agente à base de platina em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma. Em outro aspecto, a presente invenção provê um agente à base de platina para uso no tratamento de câncer em que o agente à base de platina é para administração, ou para ser administrado em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma Em algumas modalidades, o câncer é câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer é câncer cervical. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado (por exemplo, câncer cervical estágio 3 ou câncer cervical

estágio 4 ou câncer cervical metastático). Em algumas modalidades, o câncer cervical avançado é um câncer metastático. Em algumas modalidades, o indivíduo teve uma recaída de câncer cervical, recorrente e/ou metastático.

B. Anticorpo anti-TF

[0077] Geralmente, anticorpos anti-TF da descrição se ligam ao TF, por exemplo, TF humano, e exercem efeitos citotásticos e citotóxicos em células malignas, tal como células de câncer de bexiga ou células de câncer cervical. Anticorpos anti-TF da descrição são preferivelmente monoclonais, e podem ser anticorpos multiespecíficos, humanos, humanizados ou quiméricos, anticorpos de cadeia única, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão Fab, e fragmentos de ligação ao TF de qualquer um dos acima. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-TF da descrição especificamente se ligam ao TF. As moléculas de imunoglobulina da descrição podem 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.

[0078] Em certas modalidades da descrição, os anticorpos anti-TF são fragmentos de ligação ao antígeno (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno humanos), como descrito aqui, e incluem, mas não são limitados a, Fab, Fab' e $F(ab')_2$, Fd, Fvs de cadeia única (scFv), anticorpos de cadeia única, Fvs (sdFv) ligados a dissulfeto e fragmentos compreendendo ou um domínio V_L ou V_H. Fragmentos de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de cadeia única, podem compreender a(s) região(s) variável(s) sozinho(s) ou em combinação com a totalidade ou uma porção dos seguintes: região de dobradiça, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. Também incluídos na presente descrição são os fragmentos de ligação ao 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 ao antígeno dos mesmos são humanos, murinos (por

exemplo, camundongo e ratos),burro, ovelha, coelho, cabra, cobaia, camelídeo, cavalo, ou galinha.

[0079] Os anticorpos anti-TF da presente descrição podem ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos ou de uma maior multi-especificidade. Os anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para diferentes epítopos de TF ou podem ser específicos para ambos os TF assim como para uma proteína heteróloga. *Ver*, 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; Patente US Nos. 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; Kostelny *et al.*, 1992, J. Immunol. 148:1547 1553.

[0080] Anticorpos anti-TF da presente descrição podem ser descritos ou especificados em termos das CDRs particulares que eles compreendem. Os limites precisos da sequência de aminoácido de uma dada CDR ou FR podem ser prontamente determinados usando qualquer número de um de esquemas bem conhecidos, incluindo os 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 da complementariedade", ou CDRs especificadas individuais (por exemplo, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3), de um dado anticorpo ou região do mesmo (por exemplo, região variável do mesmo) deve ser entendida para englobar uma CDR (ou a específica) como definido para qualquer um dos esquemas acima mencionados. Por exemplo, onde é afirmado que uma particular CDR (por exemplo, uma CDR-H3) contém a sequência de aminoácido de uma CDR correspondente em uma dada sequência de aminoácido de região V_H ou V_L, deve ser entendido que uma tal CDR tem uma sequência da correspondente CDR (por exemplo, CDR-H3) dentro da região variável, como definido para qualquer um dos esquemas acima mencionados. O esquema para identificação de uma CDR particular ou CDRs pode ser especificado, tal como a CDR como definida pelo método de Kabat, Chothia, AbM ou IMGT.

[0081] A numeração de resíduos de aminoácidos em sequências de CDR aqui dada está de acordo com o esquema de numeração IMGT como descrito em Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77. As sequências de CDR aqui dadas para os anticorpos anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco estão de acordo com o método de IMGT, como descrito em Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77.

[0082] Em certas modalidades, os anticorpos da descrição compreendem uma ou mais CDRs do anticorpo 011. Ver WO 2011/157741 e WO 2010/066803. A descrição engloba um anticorpo ou derivado do mesmo compreendendo um domínio variável de cadeia pesada ou leve, dito domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, em que dito conjunto de CDRs são de anticorpo monoclonal 011, e (b) um conjunto de quatro regiões de armação, em que dito conjunto de regiões de armação diferente do conjunto de regiões de armação em anticorpo monoclonal 011, e em que dito anticorpo ou derivado do mesmo se liga ao TF. Em algumas modalidades,

dito anticorpo ou derivado do mesmo especificamente se liga ao TF. Em certas modalidades, o anticorpo anti-TF é 011. O anticorpo 011 é também conhecido como tisotumab.

[0083] Em um aspecto, anticorpos anti-TF que competem com ligação de tisotumab ao TF são também providos aqui. Anticorpos anti-TF que se ligam ao mesmo epítopo, como tisotumab, são também providos aqui.

[0084] Em um aspecto, é provido aqui um anticorpo anti-TF compreendendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 das sequências de CDR de tisotumab.

[0085] Em um aspecto, é provido aqui 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[0086] Um anticorpo anti-TF descrito aqui pode compreender qualquer sequência de domínio variável de armação apropriada, desde que o anticorpo retenha a capacidade de se ligar ao TF (por exemplo, TF humano). Como usado aqui, regiões de armação de cadeia pesada são designadas “HC-FR1-FR4”, e regiões de armação de cadeia leve são designadas “LC-FR1-FR4.” Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência de armação de 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 armação 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).

[0087] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF descritos aqui, o domínio variável de cadeia pesada compreende a sequência de aminoácido de

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7) e o domínio variável de cadeia leve compreende a sequência de aminoácido de DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTF GQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[0088] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF descritos aqui, as sequências de CDR de cadeia pesada compreendem as seguintes:

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)).

[0089] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF descritos aqui, as sequências FR de cadeia pesada compreendem as seguintes:

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

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

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

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

[0090] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF descritos aqui, as sequências de CDR de cadeia leve compreendem as seguintes:

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)).

[0091] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF descritos aqui, as sequências de FR de cadeia leve compreendem as seguintes:

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

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

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

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

[0092] Em algumas modalidades, é provido aqui um anticorpo anti-TF que se liga ao TF (por exemplo, TF humano), em que o anticorpo compreende uma região variável de cadeia pesada e uma região variável de cadeia leve, em que o anticorpo compreende:

(a) domínio variável de cadeia pesada compreendendo:

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

[0093] Em um aspecto, é provido aqui 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 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em um aspecto, é provido aqui 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 compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8.

[0094] Em algumas modalidades, é provido aqui um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência para a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia pesada compreendendo uma

sequência de aminoácido tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência para a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:7 contém substituições (por exemplo, substituições conservativas), inserções, ou deleções relativas à sequência de referência e retém a capacidade de se ligar a um TF (por exemplo, TF humano). Em certas modalidades, um total de 1 a 10 aminoácidos foram substituídos, inseridos e/ou deletados em SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, substituições, inserções, ou deleções (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 dentre: (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.

[0095] Em algumas modalidades, é provido aqui um anticorpo anti-TF compreendendo um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência para a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, um domínio variável de cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, ou 99% identidade de sequência para a sequência de aminoácido de SEQ ID NO:8 contém substituições (por exemplo, substituições conservativas), inserções, ou deleções relativas à sequência de referência e retém a capacidade de se ligar a um TF (por exemplo, TF humano). Em certas modalidades, um total de 1 a 10

aminoácidos foi substituído, inserido e/ou deletado em SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, substituições, inserções ou deleções (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 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 dentre: (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.

[0096] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende um domínio variável de cadeia pesada como em qualquer uma das modalidades apresentadas abaixo, e um domínio variável de cadeia leve como em qualquer uma das modalidades apresentadas acima. 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 destas sequências.

[0097] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco compreende: i) uma CDR1 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 1, uma CDR2 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 2, uma CDR3 de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 3; e ii) uma CDR1 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 4, uma CDR2 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 5, e uma CDR3 de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[0098] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado

anticorpo anti-TF-fármaco compreende: i) uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 85% identidade de sequência para uma região variável de cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 7, e ii) uma sequência de aminoácido tendo pelo menos 85% identidade de sequência para uma região variável de cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 8.

[0099] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é um anticorpo monoclonal.

[00100] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é tisotumab, que é também conhecido como anticorpo 011 como descrito em WO 2011/157741 e WO 2010/066803.

[00101] Anticorpos anti-TF da presente invenção também podem ser descritos ou especificados em termos de sua afinidade de ligação ao TF (por exemplo, TF humano). As afinidades de ligação preferidas incluem as com uma constante de dissociação ou Kd menor que 5 $x10^{-2}$ M, 10^{-2} M, $5x10^{-3}$ M, 10^{-3} M, $5x10^{-4}$ M, 10^{-4} M, $5x10^{-5}$ M, 10^{-5} M, $5x10^{-6}$ M, 10^{-6} M, $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8}M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M, 10^{-13} M, $5x10^{-14}$ M, 10^{-14} M, $5x10^{-15}$ M, ou 10^{-15} M.

[00102] Existem cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tendo cadeias pesadas designadas α, δ, ε, γ e μ, respectivamente. As classes γ e α são divididas ainda em subclasses, por exemplo, humanos expressam as seguintes subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Anticorpos IgG1 podem existir em múltiplas variantes polimórficas chamadas alotipos (revisto em Jefferis e Lefranc 2009. *mAbs* Vol. 1 Edição 4 1-7) qualquer uma sendo apropriada para uso em algumas das modalidades aqui. As variantes alotípicas comuns em populações humanas são as designadas pelas letras a, f, n, z ou combinações das mesmas. Em qualquer uma das modalidades aqui, o anticorpo pode compreender uma região Fc de cadeia

pesada compreendendo uma região Fc de IgG humana. Em modalidades adicionais, a região Fc de IgG humana compreende uma IgG1 humana.

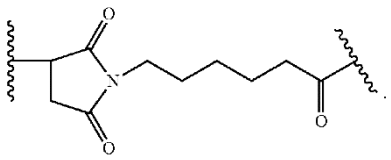
[00103] Os anticorpos também incluem derivados que são modificados, isto é, pela ligação covalente de qualquer tipo de molécula ao anticorpo, de modo que a fixação covalente não impeça o anticorpo de se ligar ao TF ou de exercer um efeito citostático ou citotóxico nas células HD . Por exemplo, mas não como limitação, os derivados de anticorpos incluem anticorpos que foram modificados, por exemplo, por glicosilação, acetilação, PEGuilação, fosfilação, amidação, derivatização por grupos de proteção/bloqueio conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligando celular ou outra proteína, etc. Qualquer uma das inúmeras modificações químicas pode ser realizada por técnicas conhecidas, incluindo, mas não se limitando a, clivagem química específica, acetilação, formilação, síntese metabólica de tunicamicina, etc. Além disso, o derivado pode conter um ou mais aminoácidos não clássicos.

B. Estrutura de conjugado anticorpo-fármaco

[00104] Em alguns aspectos, os conjugados anticorpo anti-TF-fármaco descritos aqui compreendem um ligante entre um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, e um fármaco citotástico ou citotóxico. Em algumas modalidades o ligante é um ligante não clivável. Em algumas modalidades o ligante é um ligante clivável.

[00105] 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 tem a fórmula: MC-vc-PAB-, em que:

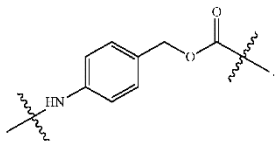
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

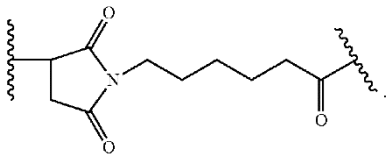
c) PAB é:



.

[00106] Em algumas modalidades, o ligante é um ligante de peptídeo clivável compreendendo maleimido caproil (MC). Em algumas modalidades, o ligante de peptídeo clivável tem a fórmula: MC-, em que:

a) MC é:



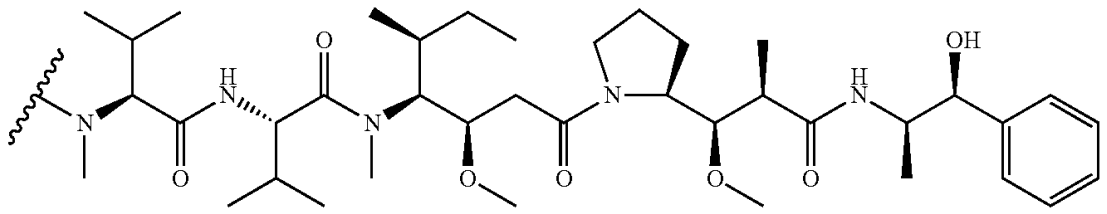
.

[00107] Em algumas modalidades, o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo obtido por redução parcial ou completo do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo obtidos por redução parcial do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo obtidos por redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00108] Em alguns aspectos, os conjugados anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui compreendem um ligante como descrito aqui entre um anticorpo

anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, e um fármaco citotástico ou citotóxico. Auristatinas tem sido demonstradas como interferindo com a dinâmica de microtúbulos, hidrólise de GTP e divisão nuclear e celular (Ver Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother*. 45(12): 3580-3584) e tem atividade anticâncer (Ver Patente US Nos. 5663149) e atividade antifúngica (Ver 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). As auristatinas e análogos de auristatina típicos, derivados e profármacos, assim como liganteligantes apropriados para a conjugação de auristatinas a Abs, são descritos em, por exemplo, Patentes US Nos. 5.635.483, 5.780.588 e 6.214.345 e em publicações de pedidos de patente internacionais WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 e WO205082023. Em algumas modalidades dos conjugados anticorpo anti-TF-fármaco descritos aqui, o fármaco citotástico ou citotóxico é uma auristatina ou um análogo funcional da mesma (por exemplo, peptídeo funcional da mesma) ou um derivado funcional da mesma. Em algumas modalidades, a auristatina é uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma (por exemplo, peptídeo funcional da mesma) ou um derivado funcional da mesma.

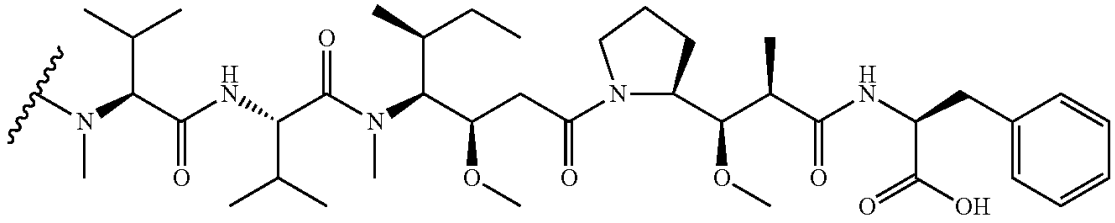
[00109] Em uma modalidade, a auristatina é monometil auristatina E (MMAE):



MMAE

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

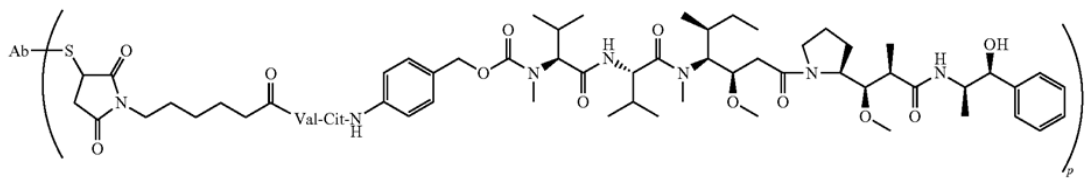
[00110] Em uma modalidade, a auristatina é monometil auristatina F (MMAF):



MMAF

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

[00111] Em uma modalidade, o ligante de peptídeo clivável tem a fórmula: MC-vc-PAB-, e é fixado a MMAE. O resultante ligante-auristatina, MC-vc-PAB-MMAE é também designado vcMMAE. A porção de ligante de fármaco vcMMAE e métodos de conjugação são descritos em WO2004010957, US7659241, US7829531 e US7851437. Quando vcMMAE é fixado a um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, a estrutura resultante é:



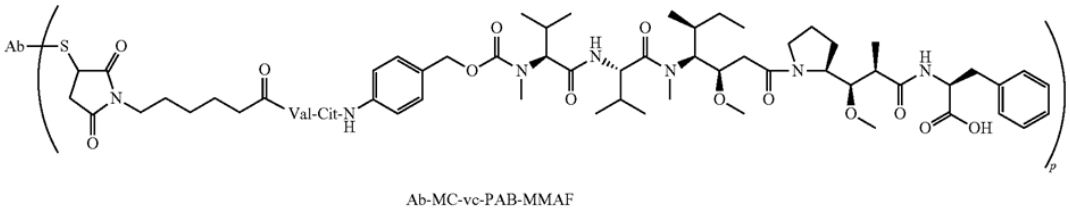
Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p denota 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

sulfidrila do anticorpo anti-TF e Ab designa um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. 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, por resolução de espécies carregadas com fármaco com base na diminuição da hidrofobicidade com a forma não conjugada, a menos hidrofóbica eluindo primeiro e a forma de fármaco 8, a mais hidrofóbica eluindo por último com a porcentagem de área de um pico representando a distribuição relativa da espécie de conjugado anticorpo-fármaco carregada com fármaco particular. Ver Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).Em algumas modalidades, p é medido por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (RP-HPLC), por exemplo, por primeiro realizando uma reação de redução para completamente dissociar as cadeias pesadas e leves de ADC, então, separar as cadeias leves e pesadas e suas formas correspondentes carregadas com fármacos em uma coluna RP, onde os picos de porcentagem são da integração dos picos da cadeia leve e cadeia pesada, combinados com a carga designada de fármaco para cada pico, é usado para calcular a razão ponderada de fármaco para anticorpo. Ver Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).

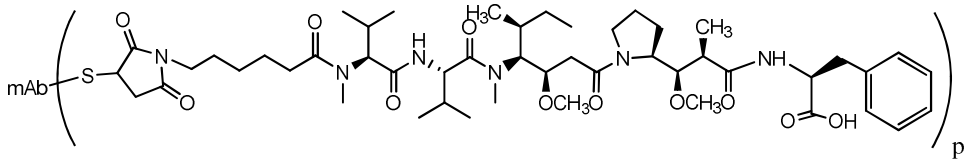
[00112] Em uma modalidade, o ligante de peptídeo clivável tem a fórmula: MC-vc-PAB-, e é fixado a MMAF. A porção resultante ligante-auristatina, MC-vc-PAB-MMAF é também designada vcMMAF. Em outra modalidade, um ligante MC não clivável é fixado a MMAF. A resultante MC-MMAF de ligante-auristatina é também designada mcMMAF. Ambas as porções de ligante de fármaco vcMMAF e mcMMAF e métodos de conjugação são descritos em WO2005081711 e US7498298. Quando vcMMAF ou mcMMAF é fixada a um anticorpo anti-TF ou fragmento de

ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, a estrutura resultante é:



Ab-MC-vc-PAB-MMAF

ou



mAb-mc-MMAF

em que p denota 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 sulfidrila do anticorpo anti-TF e Ab ou mAb designa um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. 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, por resolução de espécies carregadas com fármacos baseado na crescente hidrofobicidade com a forma não conjugada, a menos hidrofóbica eluindo primeiro e a forma de fármaco 8, a mais hidrofóbica, eluindo por último com a porcentagem de área de um pico representando a distribuição relativa da espécie de conjugado anticorpo-fármaco carregada com fármaco particular. Ver Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Em algumas modalidades, p é medido por cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (RP-HPLC), por exemplo, realizando primeira uma reação de redução para completamente dissociar as cadeias pesadas e leves do ADC, então, separando as cadeias leves e pesadas e suas formas carregadas com fármaco correspondentes em uma coluna RP, onde os picos de porcentagem são de integração dos picos de cadeia leve e cadeia

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

[00113] Em uma modalidade, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

C. Agente à base de platina

[00114] Geralmente, um agente à base de platina da descrição é uma molécula ou uma composição compreendendo uma molécula contendo um complexo de coordenação compreendendo o elemento químico platina e utilizável como um fármaco para quimioterapia. Em algumas modalidades, o agente à base de platina se liga covalentemente a DNA e reticula fitas, inibe a síntese de DNA, e/ou inibe transcrito. Os agentes à base de platina englobam os que são atualmente sendo usados como parte de um regime de quimioterapia, os que estão atualmente em desenvolvimento, e os que podem ser desenvolvidos no futuro. Os agentes à base de platina incluem, mas não são limitados a, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, nedaplatina, triplatina tetranitrato, fenantriplatina, picoplatina e satraplatina. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é carboplatina, cisplatina, oxaliplatina ou nedaplatina. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é oxaliplatina. Em algumas modalidades, o agente à base de platina é nedaplatina.

D. Ácidos nucleicos, células hospedeiras e métodos de produção

[00115] Em alguns aspectos, também providos aqui são ácidos nucleicos codificando um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. São providos adicionalmente aqui vetores compreendendo os ácidos nucleicos codificando um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. São

providas adicionalmente aqui células hospedeiras expressando os ácidos nucleicos codificando um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. São providas aqui adicionalmente células hospedeiras compreendendo os vetores compreendendo os ácidos nucleicos codificando um anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui. Métodos de produzir um anticorpo anti-TF, ligante e conjugado anticorpo anti-TF-fármaco são descritos em Patente Norte-Americana N°. 9.168.314.

[00116] Os anticorpos anti-TF descritos aqui 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 como descrito em De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190. EP216846, Patente Norte-Americana N°. 5.981.216, WO 87/04462, EP323997, Patente Norte-Americana N°. 5.591.639, Patente Norte-Americana N°. 5.658.759, EP338841. Patente Norte-Americana N°. 5.879.936 e Patente Norte-Americana N°. 5.891.693.

[00117] Após isolar e purificar os anticorpos anti-TF do meio celular usando técnicas bem conhecidas na técnica, eles são conjugados com uma auristatina via um ligante como descrito em Patente Norte-Americana N°. 9.168.314.

[00118] Os anticorpos anti-TF monoclonais descritos aqui podem ser, por exemplo, produzidos pelo método de hibridoma primeiro descrito por Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), ou podem ser produzidos por métodos de DNA recombinantes. Os anticorpos monoclonais também podem ser isolados de bibliotecas de anticorpos de fagos usando as técnicas descritas em, por exemplo, Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628 (1991) e Marks *et al., JMol, Biol*., 222(3):581-597 (1991). Os anticorpos monoclonais podem ser obtidos a partir de qualquer fonte apropriada. Assim, por exemplo, anticorpos

monoclonais podem ser obtidos a partir de hibridomas preparados a partir células B esplênicas murinos obtidas a partir de camundongos imunizados com um antígeno de interesse, por exemplo, na forma de células expressando o antígeno na superfície, ou um ácido nucleico codificando um antígeno de interesse. Anticorpos monoclonais também podem ser obtidos a partir de hibridomas derivados de células expressando anticorpos de mamíferos humanos ou não humanos imunizados, como ratos, cachorros, primatas, etc.

[00119] Em uma modalidade, o anticorpo (por exemplo, anticorpo anti-TF) da invenção é um anticorpo humano. Os anticorpos monoclonais humanos dirigidos contra TF podem ser gerados usando camundongos transgênicos ou transcromossômicos carregando partes do sistema imune humano em vez do sistema 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”.

[00120] O camundongo HuMAb contém um *minilocus* de gene de imunoglobulina humana que codifica sequências de imunoglobulina humana não rearranjada de cadeia pesada (μ e γ) e leve κ, junto com mutações direcionadas ao alvo que inativam os *loci* de cadeia μ e κ endógenos (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Consequentemente, os camundongos exibem expressão reduzida de IgM de camundongo ou κ e, em resposta à imunização, os transgenes de cadeia pesada e leve humanos introduzidos sofrem comutação de classe e mutação somática para gerar anticorpos monoclonais IgG,κ humanos de elevada afinidade (Lonberg, N. *et al.* (1994), supra; revisto 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), Tuaillon at al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology,* 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Ver também Patente Norte-Americana N°. 5.545.806, Patente Norte-Americana N°. 5.569.825, Patente Norte-Americana N°. 5.625.126, Patente Norte-Americana N°. 5.633.425, Patente Norte-Americana N°. 5.789.650, Patente Norte-Americana N°. 5.877.397, Patente Norte-Americana N°. 5.661.016, Patente Norte-Americana N°. 5.814.318, Patente Norte-Americana N°. 5.874.299, Patente Norte-Americana N°. 5.770.429, Patente Norte-Americana N°. 5.545.807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 e WO 01/09187.

[00121] Os camundongos HCo7 tem uma disrupção JKD em seus genes endógenos de cadeia leve (kappa) (como descrito em Chen et al, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), uma disrupção CMD em seus genes endógenos de cadeia pesada (como descrito em Exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene KCo5 humano de cadeia leve kappa (como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)), e um transgene humano HCo7 de cadeia pesada (como descrito em Patente Norte-Americana N°. 5.770.429).

[00122] Os HCo12 camundongos têm uma disrupção JKD em seus genes endógenos de cadeia leve (kappa) (como descrito em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), uma disrupção CMD em seus genes endógenos de cadeia pesada (como descrito em Exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene KCo5 de cadeia leve kappa humano (como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology,* 14:845-851 (1996)), e um transgene HCo12 de cadeia pesada humano (como descrito em Exemplo 2 de WO 01/14424).

[00123] O camundongo transgênico de cepa HCo17 (ver também US 2010/0077497) foi gerado por co-injeção do inserto de 80 kb de pHC2 (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol*., 6:579-591), do inserto de Kb de pVX6, e um fragmento de –460 kb de cromossomo artificial de levedura do

cromossomo yIgH24. Esta linhagem foi designada (HCo17) 25950. A linhagem (HCo17) 25950 foi então reproduzida com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrita em Exemplo 1 de Publicação PCT WO 01109187), a mutação JKD (Chen et al, (1993) *EMBO J*. 12:811-820), e o transgene (KC05) 9272 (Fishwild *et al.* (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851). Os resultantes camundongos expressam transgenes de cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina humana em um fundo homozigótico para disrupção do *loci* endógeno de cadeia pesada e leve kappa de camundongo.

[00124] O camundongo transgênico de HCo20 é o resultado de uma co-injeção de *minilocus* 30 de transgene pHC2de cadeia pesada, de YAC yIgH10 de região variável de linhagem germinativa (Vh) contendo, e do construto de *minilocus* pVx6 (descrito em WO09097006). A linhagem (HCo20) foi, então, reproduzida com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrito em Exemplo 1 de Publicação PCT WO 01/09187), a mutação JKD (Chen *et al.* (1993*) EMBO J*. 12:811-820), e o transgene (KCO5) 9272 (Fishwild et al). (1996) *Nature Biotechnology,* 14:845-851). Os camundongos resultantes expressam transgenes de cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina 10 humana em um fundo homozigótico para disrupção dos *loci* endógenos de cadeia pesada e leve kappa de camundongo.

[00125] A fim de gerar camundongos HuMab com os efeitos salutares da cepa Balb/c, camundongos HuMab foram cruzados com camundongos KCO05 [MIK] (Balb) que foram gerados por retro-cruzamento da cepa KC05 (como descrito em Fishwild *et al*. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) em camundongos Balb/c de tipo selvagem para gerar camundongos como descrito em WO09097006. Usando este cruzamento, híbridos Balb/c foram criados para as cepas HCo12, HCo17 e HCo20.

[00126] Na cepa de camundongo KM, o gene endógeno de cadeia leve kappa de camundongo foi disrompido de modo homozigótico, como descrito

em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820 (1993) e o gene endógeno de cadeia pesada de camundongo foi disrompido de modo homozigótico como descrito em Exemplo 1 de WO 01/09187. Esta cepa de camundongo carrega um transgene de cadeia leve kappa humana, KCo5, como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Esta cepa de camundongo também carrega um transcromossomo de cadeia pesada humano composto de fragmento de cromossomo 14 hCF (SC20), como descrito em WO 02/43478.

[00127] Os esplenócitos destes camundongos transgênicos podem ser usados para gerar hibridomas que secretam anticorpos monoclonais humanos de acordo com técnicas bem conhecidas. Os anticorpos monoclonais ou policlonais humanos da presente invenção, ou anticorpos da presente invenção originários de outras espécies também podem ser gerados transgenicamente através da geração de outro mamífero não humano ou planta que é transgênico para as sequências de cadeia pesada e leve de imunoglobulina de interesse e produção do anticorpo em uma forma recuperável a partir do mesmo. Em conexão com a produção transgênica em mamíferos, os anticorpos podem ser produzidos e recuperados do leite de cabras, vacas ou outros mamíferos. Ver, por exemplo, Patente Norte-Americana N°. 5.827.690, Patente Norte-Americana N°. 5.756.687, Patente Norte-Americana N°. 5.750.172 e Patente Norte-Americana N°. 5.741.957.

[00128] Além disso, os anticorpos humanos da presente invenção ou anticorpos da presente invenção de outras espécies podem ser gerados por meio de tecnologias do tipo de exibição, incluindo, sem limitação, exibição de fago, exibição retroviral, exibição ribossomal e outras técnicas, usando técnicas bem conhecidas na técnica e as moléculas resultantes podem ser submetidas a maturação adicional, tal como maturação de afinidade, uma vez que tais técnicas são bem conhecidas na técnica. (Ver, por exemplo, Hoogenboom *et al., J. Mol, Biol*. 227(2):381-388 (1992) (exibição de fagos), Vaughan *et al.*, *Nature Biotech*, 14:309 (1996) (exibição de fagos), Hanes e

Plucthau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (exibição ribossomal), Parmley e Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (exibição de fagos), 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 e McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992), e Patente Norte-Americana N°. 5,733,743). Se as tecnologias de exibição são utilizadas para produzir anticorpos que não são humanos, tais anticorpos podem ser humanizados.

III. MÉTODOS DE TRATAMENTO

[00129] A invenção provê métodos para tratamento de câncer em um indivíduo com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui e um agente à base de platina descrito aqui. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina. Em um aspecto, o agente à base de platina é carboplatina. Em um aspecto, o agente à base de platina é cisplatina. Em uma modalidade particular, o indivíduo é um humano.

[00130] Em 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 é para administração, ou para ser administrado em combinação com um agente à base de platina em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00131] Em outro aspecto, a presente invenção provê um agente à base de platina para uso no tratamento de câncer em que o agente à base de platina é para administração, ou para ser administrado em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um

análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

A. Câncer de bexiga

[00132] O câncer de bexiga é o quinto diagnóstico de câncer mais comum nos Estados Unidos. A American Cancer Society (ACS) estimou que houve 70.980 novos pacientes com câncer de bexiga em 2009 e que 14.330 pessoas morrem de câncer de bexiga a cada ano. ACS também estimou que a morbidade do câncer de bexiga é de 1/27 para homens e 1/85 para mulheres e que 90% dos pacientes com câncer de bexiga têm mais de 55 anos. O câncer invasivo de bexiga pode se espalhar para os linfonodos, outros órgãos da pelve (causando problemas com as funções renais e intestinais) ou outros órgãos do corpo, como o fígado e os pulmões. Os tratamentos padrão para câncer de bexiga são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia biológica.

[00133] Em alguns aspectos, a invenção provê métodos para tratamento de câncer de bexiga em um indivíduo com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui e um agente à base de platina descrito aqui. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina. Em um aspecto, o agente à base de platina é carboplatina. Em um aspecto, o agente à base de platina é cisplatina. Em uma modalidade particular, o indivíduo é um humano.

[00134] 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 bexiga do indivíduo 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 bexiga do indivíduo expressam TF. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando imunohistoquímica (IHC). Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando um ensaio de imunossorvente ligado a enzima (ELISA).

B. Câncer cervical

[00135] O câncer cervical continua a ser uma das principais causas de morte relacionada ao câncer em mulheres, apesar dos avanços na triagem, diagnóstico, prevenção e tratamento. Ele é responsável por ~4% do total de novos casos de câncer diagnosticados e 4% do total de mortes por câncer. Ver Zhu et al., 2016, *Drug Des. Develop. Ther.* 10: 1885-1895. O câncer cervical é o sétimo câncer feminino mais comum em todo o mundo e o 16º câncer mais comum na União Europeia. Dependendo do estágio na apresentação inicial, o câncer cervical reaparecerá em 25-61% das mulheres. Ver Tempfer et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39: 525-533. Na maioria dos casos, a doença recorrente é diagnosticada dentro de 2 anos após o tratamento inicial e pode ser observada em vários locais. A quimioterapia é o tratamento padrão para esses pacientes. Ver Zhu et al., 2016, *Drug Des. Develop. Ther.* 10: 1885-1895. A sobrevida global mediana excede um ano agora, no entanto, a sobrevida relativa de cinco anos para o câncer cervical em estágio IV é de apenas 15%, demonstrando a grande necessidade de métodos aperfeiçoados de tratamento do câncer cervical.

[00136] Em alguns aspectos, são providos aqui métodos para

tratamento de câncer cervical em um indivíduo com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui e um agente à base de platina descrito aqui. Em um aspecto, o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina. Em um aspecto, o agente à base de platina é carboplatina. Em um aspecto, o agente à base de platina é cisplatina. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu previamente terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, quimioterapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, radiação terapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, quimioterapia em combinação com radiação terapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente tratado com quimioterapia e/ou radiação terapia. Em algumas modalidades, o indivíduo não é um candidato para terapia curativa. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia e/ou terapia exenterativa. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia. Em algumas modalidades, a terapia curativa é terapia exenterativa. Em uma modalidade particular, o indivíduo é um humano.

[00137] Em algumas modalidades dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso, um carcinoma de célula escamosa, um carcinoma de célula pequena, um tumor neuroéndocrino, um carcinoma de célula vítrea ou um adenocarcinoma viloglandular. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um adenocarcinoma. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um carcinoma adenoescamoso. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um carcinoma de célula escamosa.

[00138] 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 cervical do indivíduo 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 cervical do indivíduo expressam TF. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando imunohistoquímica (IHC). Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando citometria de fluxo. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada usando um ensaio de imunossorvente ligado a enzima (ELISA).

[00139] Em algumas modalidades dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, o câncer cervical é um câncer cervical de estágio 0, 1, 2, 3, ou 4. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um câncer cervical de estágio 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A ou 4B. Em algumas modalidades, o câncer cervical é classificado em estágios pelo sistema de classificação do International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Em algumas modalidades, o sistema de classificação em estágios é baseado em exame clínico. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 0, carcinoma é confinado à camada de superfície (parede interna das células) do colo do útero. Em algumas modalidades, em câncer cervical de estágio 1, o carcinoma

cresceu de modo mais profundo no colo do útero, mas ainda não se espalhou além do mesmo. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 1A , carcinoma invasivo pode ser diagnosticado somente por microscopia e a invasão mais profunda é menor que 5 mm e a extensão maior é menor que 7 mm. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 1B, as lesões são clinicamente visíveis e são limitadas ao colo do útero. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 2, o carcinoma cervical invadiu além do útero, mas não para a parede pélvica ou o terço inferior da vagina. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 2A , não ocorre invasão parametrial. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 2B ocorre invasão parametrial. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 3, o tumor se estende para a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 3A o tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica. Em algumas modalidades, em câncer cervical em estágio 3B o tumor se estende para a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 4, o carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou se envolveu na mucosa da bexiga ou reto. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 4A , o tumor se espalhou para órgãos adjacentes. Em algumas modalidades, em câncer cervical estágio 4B o tumor se espalhou para órgãos distantes. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical tipo 3 ou tipo 4. Em algumas modalidades, o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático. Em algumas modalidades, o câncer cervical é metastático e câncer cervical recorrente. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer cervical metastático. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00140] Em algumas modalidades dos métodos ou usos ou produto para uso aqui providos, o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, quimioterapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, radiação terapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, quimioterapia em combinação com radiação terapia não é considerada uma terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo foi previamente tratado com quimioterapia e/ou terapia de radiação. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu à tratamento com quimioterapia e terapia de radiação. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com quimioterapia e não respondeu à quimioterapia. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com irradiação e não respondeu à irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo teve recaída após tratamento com quimioterapia e radiação terapia. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com quimioterapia e teve recaída após tratamento com a quimioterapia. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com irradiação e teve recaída após tratamento com irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo experimentou progressão da doença após tratamento com quimioterapia e/ou terapia de radiação. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com quimioterapia e experimentou progressão da doença após tratamento com a quimioterapia. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com irradiação e experimentou progressão da doença após tratamento com irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo tinha sido previamente tratado para o câncer cervical com um ou mais agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o indivíduo tinha sido previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao

tratamento. Em algumas modalidades, o indivíduo tinha sido previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e teve recaída após o tratamento. Em algumas modalidades, o indivíduo tinha sido previamente tratado com um ou mais agentes terapêuticos e experimentou progressão da doença durante tratamento. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em um agente quimioterapêutico, pemetrexed, nab-paclitaxel, vinorelbine, bevacizumab, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, topotecano, uma combinação de bevacizumab e paclitaxel, uma combinação de bevacizumab e cisplatina, uma combinação de bevacizumab e carboplatina, uma combinação de paclitaxel e topotecano, uma combinação de bevacizumab e topotecano, uma combinação de bevacizumab, cisplatina e paclitaxel, uma combinação de bevacizumab, carboplatina e paclitaxel, e uma combinação de bevacizumab, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é bevacizumab. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é cisplatina, Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é carboplatina. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é paclitaxel. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é topotecano. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab e paclitaxel. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab e cisplatina. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab e carboplatina. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab e topotecano. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab, cisplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, o um ou mais

agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab, carboplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos é uma combinação de bevacizumab, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o indivíduo não é um candidato para terapia curativa. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia e/ou terapia exenterativa. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia. Em algumas modalidades, a terapia curativa é terapia exenterativa. Em uma modalidade particular, o indivíduo é um humano.

C. Vias de administração

[00141] Um agente à base de platina descrito aqui e/ou conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descritos aqui podem ser administrados por qualquer via e modo apropriados. As vias de administração apropriadas de um agente à base de platina e/ou conjugado anticorpo-fármaco da presente invenção, são bem conhecidas na técnica e podem ser selecionadas pelos versados na técnica. Em uma modalidade, o agente à base de platina e/ou conjugado anticorpo anti-TF-fármaco são administrados parenteralmente. A administração parenteral refere-se a modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, geralmente por injeção, e incluem injeção e infusão epidérmica, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, intratendinosa, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinhal, intracraniana, intratorácica, epidural e intraesternal. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui é injeção ou infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno descrito aqui é infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a via de administração de um agente à base de platina descrito aqui é injeção ou

infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a via de administração de um agente à base de platina descrito aqui é infusão intravenosa.

D. Dosagem e frequência de administração

[00142] Em um aspecto, a presente invenção provê métodos para tratar um indivíduo com câncer, como descrito aqui, com uma dose particular de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, e um agente à base de platina, como descrito aqui, em que o indivíduo é administrado com o conjugado anticorpo-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, e o agente à base de platina, como descrito aqui, com frequências particulares.

[00143] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg do peso corporal do indivíduo. 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 tisotumab vedotina. Em uma modalidade, a dose é cerca de 1,3 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é 1,3 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é tisotumab vedotina. Em algumas modalidades, para um indivíduo pesando mais do que 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é a quantidade que seria administrada se o indivíduo pesasse 100 kg. Em algumas

modalidades, para um indivíduo pesando mais do que 100 kg, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco administrado é 65 mg, 90 mg, 130 mg, ou 200 mg.

[00144] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo cerca de uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em uma modalidade, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em uma modalidade, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 0,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,1 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a

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

administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,6 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,7 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,8 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4

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

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

algumas modalidades, a dose é 1,8 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,9 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,1 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 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 tisotumab 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 tisotumab vedotina e a dose é diminuída a 1,3 mg/kg se um ou mais eventos adversos ocorrerem. 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 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina. 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 tisotumab vedotina e a dose é diminuída a 0,9 mg/kg se um ou mais eventos adversos ocorrerem.

[00145] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo em uma dose padrão na faixa de cerca de 50 mg a cerca de 200 mg, tal como a uma dose padrão de cerca de 50 mg ou uma dose padrão de cerca de 60 mg ou uma dose padrão de cerca de 70 mg ou uma dose padrão de cerca de 80 mg ou uma dose padrão de cerca de 90 mg ou uma dose padrão de cerca de 100 mg ou uma dose padrão de cerca de 110 mg ou uma dose padrão de cerca de 120 mg ou uma dose padrão de cerca de 130 mg ou uma dose padrão de cerca de 140 mg ou uma dose padrão de cerca de 150 mg ou uma dose padrão de cerca de 160 mg ou uma dose padrão de cerca de 170 mg ou uma dose padrão de cerca de 180 mg ou uma dose padrão de cerca de 190 mg ou uma dose padrão de cerca de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00146] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo em uma dose padrão na faixa de 50 mg a 200 mg, tal como em uma dose padrão de 50 mg ou uma dose padrão de 60 mg ou uma dose padrão de

70 mg ou uma dose padrão de 80 mg ou uma dose padrão de 90 mg ou uma dose padrão de 100 mg ou uma dose padrão de 110 mg ou uma dose padrão de 120 mg ou uma dose padrão de 130 mg ou uma dose padrão de 140 mg ou uma dose padrão de 150 mg ou uma dose padrão de 160 mg ou uma dose padrão de 170 mg ou uma dose padrão de 180 mg ou uma dose padrão de 190 mg ou uma dose padrão de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00147] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é administrado ao indivíduo a uma dose com base na fórmula de Calvert:

Dose de agente à base de platina (mg) = (AUC alvo) x (GFR + 25)

em que AUC refere-se à "área sob a concentração versus curva de tempo" (AUC é expressado em mg/mL·min) e GFR refere-se para "taxa de filtração glomular" (GFR é expressado em mL/min). Em algumas modalidades, GFR é estimada por depuração calculada de creatina. Em algumas modalidades, creatina sérica é medida pelo método IDMS. Em algumas modalidades, o agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é cerca de qualquer uma dentre AUC=4,

AUC=4,5, AUC=5, AUC=5,5, ou AUC=6. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é cerca de AUC=5. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é AUC=5. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=6 e é administrada cerca de

uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é cerca de AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é qualquer uma de AUC=4, AUC=4,5, AUC=5, AUC=5,5, ou AUC=6. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é AUC=5. Em algumas modalidades, a dose do agente à base de platina descrito aqui, tal como carboplatina, é AUC=5. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=4,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5,5 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em

algumas modalidades, a dose é AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=6 e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o agente à base de platina é carboplatina.

[00148] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um agente à base de platina, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo em dose padrão na faixa de cerca de 50 mg a cerca de 900 mg, tal como a uma dose padrão de cerca de 50 mg ou uma dose padrão de cerca de 60 mg ou uma dose padrão de cerca de 70 mg ou uma dose padrão de cerca de 80 mg ou uma dose padrão de cerca de 90 mg ou uma dose padrão de cerca de 100 mg ou uma dose padrão de cerca de 120 mg ou uma dose padrão de cerca de 140 mg ou uma dose padrão de cerca de 160 mg ou uma dose padrão de cerca de 180 mg ou uma dose padrão de cerca de 200 mg ou uma dose padrão de cerca de 220 mg ou uma dose padrão de cerca de 240 mg ou uma dose padrão de cerca de 260 mg ou uma dose padrão de cerca de 280 mg ou uma dose padrão de cerca de 300 mg ou uma dose padrão de cerca de 320 mg ou uma dose padrão de cerca de 340 mg ou uma dose padrão de cerca de 360 mg ou uma dose padrão de cerca de 380 mg ou uma dose padrão de cerca de 400 mg ou uma dose padrão de cerca de 420 mg ou uma dose padrão de cerca de 440 mg ou uma dose padrão de cerca de 460 mg ou uma dose padrão de cerca de 480 mg ou uma dose padrão de cerca de 500 mg ou uma dose padrão de cerca de 520 mg ou uma dose padrão de cerca de 540 mg ou uma dose padrão de cerca de 560 mg ou uma dose padrão de cerca de 580

mg ou uma dose padrão de cerca de 600 mg ou uma dose padrão de cerca de 620 mg ou uma dose padrão de cerca de 640 mg ou uma dose padrão de cerca de 660 mg ou uma dose padrão de cerca de 680 mg ou uma dose padrão de cerca de 700 mg ou uma dose padrão de cerca de 720 mg ou uma dose padrão de cerca de 740 mg ou uma dose padrão de cerca de 750 mg ou uma dose padrão de cerca de 760 mg ou uma dose padrão de cerca de 780 mg ou uma dose padrão de cerca de 800 mg ou uma dose padrão de cerca de 820 mg ou uma dose padrão de cerca de 840 mg ou uma dose padrão de cerca de 860 mg ou uma dose padrão de cerca de 880 mg ou uma dose padrão de cerca de 900 mg. Em algumas modalidades dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um agente à base de platina, como descrito aqui, é administrado ao indivíduo em dose padrão na faixa de 50 mg a 900 mg, tal como a uma dose padrão de 50 mg ou uma dose padrão de 60 mg ou uma dose padrão de 70 mg ou uma dose padrão de 80 mg ou uma dose padrão de 90 mg ou uma dose padrão de 100 mg ou uma dose padrão de 120 mg ou uma dose padrão de 140 mg ou uma dose padrão de 160 mg ou uma dose padrão de 180 mg ou uma dose padrão de 200 mg ou uma dose padrão de 220 mg ou uma dose padrão de 240 mg ou uma dose padrão de 260 mg ou uma dose padrão de 280 mg ou uma dose padrão de 300 mg ou uma dose padrão de 320 mg ou uma dose padrão de 340 mg ou uma dose padrão de 360 mg ou uma dose padrão de 380 mg ou uma dose padrão de 400 mg ou uma dose padrão de 420 mg ou uma dose padrão de 440 mg ou uma dose padrão de 460 mg ou uma dose padrão de 480 mg ou uma dose padrão de 500 mg ou uma dose padrão de 520 mg ou uma dose padrão de 540 mg ou uma dose padrão de 560 mg ou uma dose padrão de 580 mg ou uma dose padrão de 600 mg ou uma dose padrão de 620 mg ou uma dose padrão de 640 mg ou uma dose padrão de 660 mg ou uma dose padrão de 680 mg ou uma dose padrão de 700 mg ou uma dose padrão de 720 mg ou uma dose padrão de 740 mg ou uma dose padrão de 750 mg ou uma dose padrão de 760 mg ou uma dose padrão de 780

mg ou uma dose padrão de 800 mg ou uma dose padrão de 820 mg ou uma dose padrão de 840 mg ou uma dose padrão de 860 mg ou uma dose padrão de 880 mg ou uma dose padrão de 900 mg. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e o agente à base de platina é carboplatina. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é cerca de 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose padrão é 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 600 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas

(por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose padrão é 750 mg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o agente à base de platina é carboplatina.

[00149] Em algumas modalidades dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, um agente à base de platina, como descrito aqui, e um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, são administrados ao indivíduo em uma dose fixa. Em algumas modalidades, a dose fixa é baseada na quantidade (por exemplo, mg) dos agentes. Em certas modalidades, a dose fixa é baseada na concentração (por exemplo, mg/ml) dos agentes. Em algumas modalidades, a razão da quantidade (por exemplo, mg) do agente à base de platina para a quantidade (por exemplo, mg) do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é cerca de 1:1, cerca de 1:2, cerca de 1:3, cerca de 1:4, cerca de 1:5, cerca de 1:6, cerca de 1:7, cerca de 1:8, cerca de 1:9, cerca de 1:10, cerca de 1:15, cerca de 1:20, cerca de 1:30, cerca de 1:40, cerca de 1:50, cerca de 1:60, cerca de 1:70, cerca de 1:80, cerca de 1:90, cerca de 1:100, cerca de 1:120, cerca de 1:140, cerca de 1:160, cerca de 1:180, cerca de 1:200, cerca de 200:1, cerca de 180:1, cerca de 160:1, cerca de 140:1, cerca de 120:1, cerca de 100:1, cerca de 90:1, cerca de 80:1, cerca de 70:1, cerca de 60:1, cerca de 50:1, cerca de 40:1, cerca de 30:1, cerca de 20:1, cerca de 15:1, cerca de 10:1, cerca de 9:1, cerca de 8:1, cerca de 7:1, cerca de 6:1, cerca de 5:1, cerca de 4:1, cerca de 3:1, ou cerca de 2:1. Em algumas modalidades, a razão da concentração (por exemplo, mg/ml) do agente à base de platina para a concentração (por exemplo, mg/ml) do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é cerca de 1:1, cerca de 1:2, cerca de 1:3, cerca de 1:4, cerca de 1:5, cerca de 1:6, cerca de 1:7, cerca de 1:8, cerca de 1:9, cerca de 1:10, cerca de 1:15, cerca de 1:20, cerca de 1:30, cerca de 1:40, cerca de 1:50, cerca de 1:60,

cerca de 1:70, cerca de 1:80, cerca de 1:90, cerca de 1:100, cerca de 1:120, cerca de 1:140, cerca de 1:160, cerca de 1:180, cerca de 1:200, cerca de 200:1, cerca de 180:1, cerca de 160:1, cerca de 140:1, cerca de 120:1, cerca de 100:1, cerca de 90:1, cerca de 80:1, cerca de 70:1, cerca de 60:1, cerca de 50:1, cerca de 40:1, cerca de 30:1, cerca de 20:1, cerca de 15:1, cerca de 10:1, cerca de 9:1, cerca de 8:1, cerca de 7:1, cerca de 6:1, cerca de 5:1, cerca de 4:1, cerca de 3:1, ou cerca de 2:1. Em algumas modalidades, a razão da quantidade (por exemplo, mg) do agente à base de platina para a quantidade (por exemplo, mg) do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, ou 2:1. Em algumas modalidades, a razão da concentração (por exemplo, mg/ml) do agente à base de platina para a concentração (por exemplo, mg/ml) do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:120, 1:140, 1:160, 1:180, 1:200, 200:1, 180:1, 160:1, 140:1, 120:1, 100:1, 90:1, 80:1, 70:1, 60:1, 50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 15:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, ou 2:1.

[00150] Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 2,0 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias) e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 2,0 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é

tisotumab vedotina e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o agente à base de platina é carboplatina.

[00151] Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 1,3 mg/kg e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias) e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada cerca de uma vez a cada 3 semanas (por exemplo, ± 3 dias). Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é 1,3 mg/kg e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina e a dose do agente à base de platina é AUC=5 e é administrada uma vez a cada 3 semanas e o agente à base de platina é carboplatina.

[00152] Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, e um agente à base de platina, como descrito aqui, são coadministrados. Em algumas modalidades a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, é administrado simultaneamente com um agente à base de platina, como descrito aqui. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o agente à base de platina são administrados ao indivíduo com menos de uma hora de intervalo, tal como menos que cerca de 30 minutos de intervalo, menos que cerca de 15 minutos de intervalo, menos que cerca de 10 minutos de intervalo ou menos do que cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, é administrado sequencialmente com um agente à base de platina, como descrito aqui. Em

algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o agente à base de platina são administrados pelo menos com 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.

[00153] Em algumas modalidades, um método de tratamento ou uso ou produto para uso descrito aqui compreende adicionalmente a administração de um ou mais agente 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 ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como tisotumab vedotina, e um agente à base de platina, como descrito aqui, tal como carboplatina. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos adicionais e um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como tisotumab vedotina, e um agente à base de platina, como descrito aqui, tal como carboplatina, são administrados sequencialmente.

E. Resultado do tratamento

[00154] Em um aspecto, um método de tratamento de câncer com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina, como descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, resulta em uma melhora de um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina 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 de bexiga ou câncer cervical), a taxa de resposta objetiva, a duração de resposta, o tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, 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 do tumor diminuído. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a doença estável. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a resposta parcial. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a 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 até resposta. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a sobrevivência livre de progressão. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a sobrevivência global. Em uma modalidade, o um ou mais efeitos terapêuticos é a regressão do câncer.

[00155] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina, como descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, pode

incluir os seguintes critérios (Critérios RECIST 1.1):

	Categoria	Critérios
Com base em lesões alvo	Resposta completa (CR)	Desaparecimento de todas as lesões alvo. Quaisquer linfonodos patológicos devem ter redução em eixo curto até < 10 mm.
	Resposta parcial (PR)	≥ 30% de diminuição na soma do maior diâmetro (LD) das lesões alvo, tomando como referência a soma da linha de base de LDs.
	Doença Estável (SD)	Nem encolhimento suficiente para se qualificar para RP, nem aumento suficiente para se qualificar para PD, tomando como referência a menor soma de LDs durante o experimento.
	Doença Progressiva (PD)	Aumento de ≥ 20% (e ≥ 5 mm) na soma dos LDs das lesões alvo, tomando como referência a menor soma de LDs alvo registrados durante o experimento ou o aparecimento de uma ou mais novas lesões.
Com base em lesões não alvo	CR	Desaparecimento de todas as lesões não alvo e normalização do nível do marcador tumoral. Todos os linfonodos devem ser de tamanho não patológico (eixo curto <10 mm).
	SD	Persistência de uma ou mais lesões não alvo ou/e manutenção do nível do marcador tumoral acima dos limites normais.
	PD	Aparecimento de uma ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesões não alvo existentes.

[00156] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, a eficácia de tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é avaliada por medição da taxa de resposta objetiva. Em algumas modalidades, a taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor de uma quantidade predefinida e durante um período mínimo de tempo. 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%.

[00157] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é avaliada por medição do tamanho de um tumor derivado do câncer (por exemplo, câncer

de bexiga ou câncer cervical). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos about10%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 20%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 30%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 40%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 50%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 60%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 70%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 85%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 90%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 95%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 98%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos cerca de 99%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 10%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 20%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 30%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 40%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 50%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 60%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 70%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 85%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 90%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 95%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 98%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por pelo menos 99%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é reduzido por 100%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por imagem de ressonância magnética (MRI). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer é medido por tomografia computadorizada (CT). Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer cervical é medido por exame pélvico. Ver Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor

derivado de um câncer de bexiga é medido por cistoscopia ou citologia. Ver US 2017/0181988. Em algumas modalidades, o tamanho do tumor derivado do câncer é reduzido relativo ao tamanho do tumor antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco e do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o tamanho do tumor derivado do câncer é reduzido relativo ao tamanho do tumor antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco. Em algumas modalidades, o tamanho do tumor derivado do câncer é reduzido relativo ao tamanho do tumor antes de administração do agente à base de platina.

[00158] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos providos descritos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, promove a regressão de um tumor derivado do câncer (por exemplo, câncer de bexiga ou câncer cervical). 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina. 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina. 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 por medição do tamanho do tumor por imagem de ressonância magnética (MRI). Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada por medição do tamanho do tumor por tomografia computadorizada (CT). Em algumas modalidades, a regressão de um tumor é determinada por medição do tamanho do tumor por exame pélvico. Ver Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205. Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado de um câncer de bexiga é medido por cistoscopia ou citologia. Ver US 2017/0181988. Em algumas modalidades, o tumor derivado do câncer regride relativo ao tamanho do tumor antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco e do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o tumor derivado do câncer regride relativo ao tamanho do tumor antes de administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco. Em algumas modalidades, o tumor derivado do câncer regride relativo ao tamanho do tumor antes de administração do agente à base de platina.

[00159] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos descritos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é avaliada por medição do tempo de sobrevivência livre de progressão após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de 6 meses após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de um ano após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de dois anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de três anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de quatro anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cerca de cinco anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em

algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos 6 meses após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos um ano após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos dois anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos três anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos quatro anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência livre de progressão de pelo menos cinco anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, resposta ao tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência livre de progressão após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e do agente à base de platina. Em algumas modalidades, resposta ao tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência livre de progressão após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, a resposta ao tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência livre de progressão após administração do agente à base de platina.

[00160] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos descritos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é avaliada por

medição do tempo de sobrevivência global após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de 6 meses após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de um ano após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de dois anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de três anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de quatro anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cerca de cinco anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos 6 meses após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos um ano após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos dois anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos três anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos quatro anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevivência global de pelo menos cinco anos após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, resposta ao tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência global após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e do agente à base de platina. Em algumas modalidades, resposta a tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência global após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco. Em algumas modalidades, resposta ao tratamento é avaliada por medição do tempo de sobrevivência global após administração do agente à base de platina.

[00161] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para usos descritos aqui, a resposta ao tratamento com um conjugado anticorpo

anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é avaliada por medição a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina após administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de 6 meses após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de um ano após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de dois anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de três anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado

anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de quatro anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos cerca de cinco anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina 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 administração do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou do agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos 6 meses após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos um ano após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos dois anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos três anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e ao agente à base de platina é pelo menos quatro anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta ao conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e

ao agente à base de platina é pelo menos cinco anos após administração do conjugado anticorpo-fármaco e/ou o agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta é medida após administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco e do agente à base de platina. Em algumas modalidades, a duração de resposta é medida após administração do conjugado anticorpo anti-TF fármaco. Em algumas modalidades, a duração de resposta é medida após administração do agente à base de platina.

F. Eventos adversos

[00162] Em um aspecto, um método de tratamento de câncer (por exemplo, câncer de bexiga ou câncer cervical) com um conjugado anticorpo anti-TF-fármacos ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, resulta no indivíduo desenvolver um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, o indivíduo é administrado com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do evento adverso. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos que o indivíduo desenvolve é sangramento aumentado, hemorragia, anormalidade da função do fígado (por exemplo, enzimas elevadas no fígado), mucosite, neutropenia, neutropenia febril, neuropatia periférica, contagem diminuída de plaquetas, vômitos, neuropatia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, simbléfaro, reações relacionadas com infusão, ou deterioração da saúde geral, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos que o indivíduo desenvolve é anemia, dor abdominal, hemorragia, hipocalemia, hiponatremia, epistaxia, fatiga, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, contagem diminuída de plaquetas, neuropatia periférica, ou deterioração da saúde física em geral, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um

grau 1 ou maior evento adverso. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 1. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 4. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival, e ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo é administrado em tratamento com o agente terapêutico adicional para eliminar

ou reduzir a severidade do evento adverso (por exemplo, conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento é chumaços refrescantes para os olhos (por exemplo, THERA PEARL Eye Mask ou similar). Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é uma reação relacionada com infusão recorrente e o agente terapêutico adicional é um anti-histamina, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é neutropenia e o agente terapêutico adicional é suporte de fator de crescimento (G-CSF). Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é hipertiroidismo e o agente adicional é um beta-bloqueadores não seletivos (por exemplo, propranolol) ou tionamidas. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é hipotiroidismo e o agente adicional é um hormônio de substituição de tiroide (por exemplo, levotiroxina ou liotiroinina).

[00163] Em um aspecto, o indivíduo tratado com conjugados anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, o indivíduo é administrado com um agente terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou para reduzir a severidade do evento adverso. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos que o indivíduo está em risco de desenvolver são sangramento aumentado, hemorragia, anormalidade da função do fígado (por exemplo, enzimas elevadas no fígado), mucosite, neutropenia, neutropenia febril, neuropatia periférica, contagem diminuída de plaquetas, vômitos, neuropatia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, simbléfaro, reações relacionadas com infusão, ou deterioração da saúde geral, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos que o indivíduo está em risco de desenvolver são anemia, dor abdominal,

hemorragia, hipocalemia, hiponatremia, epistaxia, fatiga, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, contagem diminuída de plaquetas, neuropatia periférica, ou deterioração da saúde física em geral, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 1 ou maior. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2 ou maior. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 1. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 2. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 3. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de grau 4. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular, antibiótico, um colírio esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas de qualquer uma das modalidades aqui, o indivíduo é administrado em tratamento com o agente

terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou para reduzir a severidade do evento adverso (por exemplo, conjuntivite, ulceração conjuntival, e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento consiste em chumaços refrescantes para os olhos (por exemplo, THERA PEARL Eye Mask ou similar). Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é uma reação relacionada com infusão recorrente e o agente adicional é uma anti-histamina, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é neutropenia e o agente adicional é suporte de fator de crescimento (G-CSF). Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos é hipertiroidismo e o agente adicional são beta-bloqueadores não seletivos (por exemplo, propranolol) ou tionamidas. Em algumas modalidades, o um ou mais eventos adversos são hipotiroidismo e o agente adicional é um hormônio de substituição de tiroide (por exemplo, levotiroxina ou liotiroinina).

IV. COMPOSIÇÕES

[00164] Em alguns aspectos, também são providos aqui composições (por exemplo, composições farmacêuticas e formulações terapêuticas) compreendendo qualquer um dos conjugados anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos descritos aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e/ou os agentes à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina.

[00165] Formulações terapêuticas são preparadas para armazenamento por mistura do ingrediente ativo tendo o grau desejado de pureza com veículos farmaceuticamente aceitáveis opcionais, excipientes ou estabilizadores (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª. Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[00166] Os carreadores, excipientes ou estabilizantes aceitáveis não são tóxicos para os destinatários nas dosagens e concentrações empregadas e incluem tampões, antioxidantes, incluindo ácido ascórbico, metionina,

vitamina E, metabissulfito de sódio; conservantes, isotonicificantes, estabilizadores, complexos de metal (por exemplo, complexos Zn-proteína); agentes quelantes, tais como EDTA e/ou tensoativos não iônicos.

[00167] Os tampões podem ser usados para controlar o pH em uma faixa que otimiza a eficácia terapêutica, especialmente se a estabilidade for dependente do pH. Os tampões podem estar presentes em concentrações na faixa de cerca de 50 mM a cerca de 250 mM. Os agentes tamponantes apropriados para uso com a presente invenção incluem ácidos orgânicos e inorgânicos e sais dos mesmos. Por exemplo, citrato, fosfato, succinato, tartarato, fumarato, gluconato, oxalato, lactato, acetato. Além disso, os tampões podem ser constituídos por sais de histidina e trimetilamina, tais como Tris.

[00168] Conservantes podem ser adicionados para prevenir o crescimento microbiano e estão tipicamente presentes em uma faixa de cerca de 0,2% - 1,0% (p/v). Conservantes adequados para uso com a presente invenção incluem cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; halogenetos 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; ciclohexanol, 3-pentanol e m-cresol.

[00169] Agentes de tonicidade, às vezes conhecidos como “estabilizadores” podem estar presentes para ajustar ou manter a tonicidade do líquido em uma composição. Quando usados com biomoléculas grandes e carregadas, como proteínas e anticorpos, eles são frequentemente denominados “estabilizadores” porque podem interagir com os grupos carregados das cadeias laterais de aminoácidos, 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 em

consideração as quantidades relativas dos outros ingredientes. Em algumas modalidades, agentes de tonicidade incluem álcoois de açúcar poliídricos, triídricos ou álcoois de açúcar superiores, como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol e manitol.

[00170] Excipientes adicionais incluem agentes que podem servir como um ou mais dos seguintes: (1) agentes de volume, (2) intensificadores de solubilidade, (3) estabilizadores e (4) e agentes que evitam a desnaturação ou aderência à parede do recipiente. Esses excipientes incluem: álcoois de açúcar poliídricos (enumerados acima); 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, mioinisitose, mioinisitol, galactose, galactitol, glicerol, ciclitóis (por exemplo, inositol), polietileno glicol; agentes redutores contendo enxofre, tais como ureia, glutationa, ácido tióctico, tioglicolato de sódio, tioglicerol, a-monotioglicerol e tiossulfato de sódio; proteínas de baixo peso molecular, tais como albumina de soro humano, albumina de soro bovino, gelatina ou outras imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; monossacarídeos (por exemplo, xilose, manose, frutose, glicose; dissacarídeos (por exemplo, lactose, maltose, sacarose); trissacarídeos, como rafinose; e polissacarídeos, como dextrina ou dextrano.

[00171] Tensoativos não iônicos ou detergentes (também conhecidos como “agentes umectantes”) podem estar presentes para ajudar a solubilizar o agente terapêutico, bem como para proteger a proteína terapêutica contra a agregação induzida por agitação, o que também permite que a formulação seja exposta a tensão superficial de cisalhamento sem causar desnaturação da proteína ou anticorpo terapêutico ativo. Os 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, os

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.

[00172] Tensoativos não iônicos apropriados incluem polissorbatos (20, 40, 60, 65, 80, etc.), polioxâmeros (184, 188, etc.), polióis PLURONIC®, TRITON®, monoéteres de polioxietileno sorbitano (TWEEN®-20, TWEEN®-80, etc.), lauromacrogol 400, polioxil 40 estearato, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 e 60, monoestearato de glicerol, éster de ácido graxo de sacarose, metil celulose e carboximetil celulose. Os detergentes aniônicos que podem ser usados incluem lauril sulfato de sódio, dioctil sulfosuccinato de sódio e dioctil sulfonato de sódio. Os detergentes catiônicos incluem cloreto de benzalcônio ou cloreto de benzetônio.

[00173] Formulações compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF descrito aqui para uso em métodos de tratamento providos aqui são descritos em WO2015/075201. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui está em uma formulação compreendendo o conjugado anticorpo anti-TF fármaco, histidina, sacarose, e D-manitol, em que a formulação tem um pH de cerca de 6,0. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui está em uma formulação compreendendo o conjugado anticorpo anti-TF fármaco a uma concentração de cerca de 10 mg/ml, histidina a uma concentração de cerca de 30 mM, sacarose a uma concentração de cerca de 88 mM, D-manitol a uma concentração de cerca de 165 mM, em que a formulação tem um pH de cerca de 6,0. Em algumas modalidades, um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui está em uma formulação compreendendo o conjugado anticorpo anti-TF fármaco a uma concentração de 10 mg/ml, histidina a uma concentração de 30 mM, sacarose a uma concentração de 88 mM, D-manitol a uma concentração de 165 mM, em que a formulação tem um pH de 6,0. Em algumas modalidades, a formulação compreende tisotumab vedotina a uma

concentração de 10 mg/ml, histidina a uma concentração de 30 mM, sacarose a uma concentração de 88 mM, D-manitol a uma concentração de 165 mM, em que a formulação tem um pH de 6,0.

[00174] Em algumas modalidades providas aqui, uma formulação compreendendo o conjugado anticorpo anti-TF descrito aqui não compreende um tensoativo (isto é, livre de tensoativo).

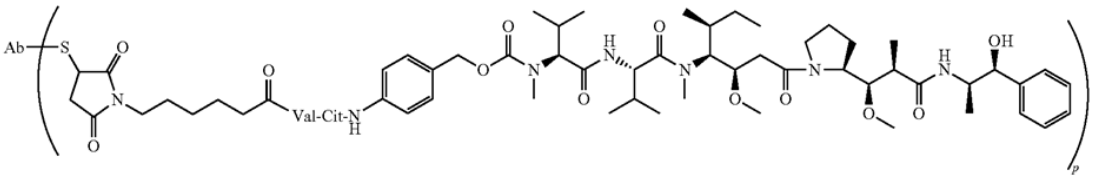
[00175] A fim de que as formulações sejam usadas para a administração *in vivo*, elas devem ser estéreis. A formulação pode ser tornada estéril por filtração através de membranas de filtração estéril. As composições terapêuticas aqui geralmente são colocadas em um recipiente tendo uma abertura de acesso estéril, por exemplo, um saco de solução intravenosa ou frasquinho tendo uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica.

[00176] A via de administração está de acordo com métodos conhecidos e aceitos, tal como por bolus único ou múltiplo ou infusão durante um longo período de tempo em um modo apropriado, por exemplo, injeção ou infusão por vias subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-arterial, intralesional ou intraarticular, administração tópica, inalação ou por meio de liberação sustentada ou liberação estendida.

[00177] A formulação aqui também pode conter mais do que um composto ativo, como necessário, para a indicação particular sendo tratada, preferivelmente os com atividades complementares que não afetem de modo adverso um ao outro. Alternativamente, ou além disso, a composição pode compreender um agente citotóxico, citocina ou agente inibidor do crescimento. Tais moléculas estão presentes de modo apropriado em combinação em quantidades que são eficazes para o fim pretendido.

[00178] A invenção provê composições compreendendo uma população de conjugados anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, para uso em um método de

tratamento de câncer cervical, como descrito aqui. Em alguns aspectos, são providas aqui composições compreendendo uma população de conjugados anticorpo-fármaco, em que os conjugados anticorpo-fármaco compreendem um ligante fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p denota um número de 1 a 8, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, S representa um resíduo sulfidrila do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, e Ab designa o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como tisotumab. Em algumas modalidades, p denota 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 tendo o mesmo valor for p.

[00179] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, é coadministrada com uma composição compreendendo um agente à base de platina, como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina. Em algumas modalidades, a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, é administrado simultaneamente com o agente à base de platina. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o

conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o agente à base de platina são administrados ao indivíduo com menos que cerca de uma hora de intervalo, tal como menos que cerca de 30 minutos de intervalo, menos que cerca de 15 minutos de intervalo, menos que cerca de 10 minutos de intervalo ou menos do que cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o agente à base de platina são administrados ao indivíduo com menos que uma hora de intervalo, tal como menos que 30 minutos de intervalo, menos que 15 minutos de intervalo, menos que 10 minutos de intervalo ou menos do que 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é administrado sequencialmente com o agente à base de platina. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e o agente à base de platina são administrados pelo menos com 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, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco,

como descrito aqui, e/ou um agente à base de platina, como descrito aqui, é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, e/ou um agente à base de platina, como descrito aqui, é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou para reduzir a severidade do evento adverso.

[00180] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e/ou agente à base de platina, como descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é coadministrada com um ou agente terapêutico adicionais. Em algumas modalidades, a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco, como descrito aqui, e/ou agente à base de platina, como descrito aqui, é administrado simultaneamente com o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos são administrados ao indivíduo menos que cerca de uma hora de intervalo, tal como menos que cerca de 30 minutos de intervalo, menos que cerca de 15 minutos de intervalo, menos que cerca de 10 minutos de intervalo ou menos do que cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina são administrados sequencialmente com o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos são administrados ao indivíduo menos que uma hora de intervalo, tal como menos que 30 minutos de intervalo, menos que 15 minutos de intervalo, menos que 10 minutos de intervalo ou menos do que 5

minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina são administrados sequencialmente com o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados com pelo menos 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.

[00181] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco como descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e/ou agente à base de platina, como descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina, é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina são administrados simultaneamente com o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade

do um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos são administrados ao indivíduo menos que cerca de uma hora de intervalo, tal como menos que cerca de 30 minutos de intervalo, menos que cerca de 15 minutos de intervalo, menos que cerca de 10 minutos de intervalo ou menos do que cerca de 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos são administrados ao indivíduo menos que uma hora de intervalo, tal como menos que 30 minutos de intervalo, menos que 15 minutos de intervalo, menos que 10 minutos de intervalo ou menos do que 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina são administrados sequencialmente com o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina e o um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados com pelo menos 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 e/ou agente à base de platina são administrados antes do um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos são administrados antes do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina.

V. ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E ESTOJOS

[00182] Em outro aspecto, um artigo de fabricação ou estojo é provido, que compreende um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco descrito aqui, tal como, por exemplo, tisotumab vedotina, e/ou um agente à base de platina descrito aqui, tal como, por exemplo, carboplatina. O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente instruções para uso do conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina 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 e/ou um agente à base de platina em métodos para tratamento de câncer (por exemplo, câncer de bexiga ou câncer cervical) em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de bexiga. Em algumas modalidades, o câncer é câncer cervical. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer cervical em estágio avançado. Em algumas modalidades, o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático. Em algumas modalidades, o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em

estágio 3 ou estágio 4. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer metastático e câncer recorrente. Em algumas modalidades o câncer cervical é câncer recorrente. Em algumas modalidades, o indivíduo não é um candidato para terapia curativa. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano.

[00183] O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um recipiente. Os recipientes apropriados incluem, por exemplo, frascos, frasquinhos (por exemplo, frasquinhos de câmara dupla), seringas (tal como seringas de câmara única ou dupla) e tubos de teste. Em algumas modalidades, o recipiente é um frasquinho. O recipiente pode ser formado de uma variedade de materiais, tal como vidro ou plástico. O recipiente retém a formulação.

[00184] O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um rótulo ou uma bula na embalagem, que está no ou associada ao recipiente, podendo indicar diretrizes para a reconstituição e/ou uso da formulação. O rótulo ou bula pode indicar adicionalmente que a formulação é utilizável ou destinada para modos de administração subcutâneos, intravenosos (por exemplo, infusão intravenosa), ou outros para tratamento de câncer em um indivíduo tal como câncer de bexiga ou câncer cervical descritos aqui (por exemplo, câncer cervical avançado tal como ou câncer cervical metastático de grau 3 ou grau 4). O recipiente retendo a formulação pode ser um frasquinho de uso único ou um frasquinho de uso múltiplo, que permite as administrações múltiplas da formulação reconstituída. O artigo de fabricação ou estojo pode compreender adicionalmente um segundo recipiente compreendendo um diluente apropriado. O artigo de fabricação ou estojo pode incluir adicionalmente outros materiais desejáveis de um ponto de vista comercial, terapêutico e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas e bulas

com instruções para uso.

[00185] O artigo de fabricação ou estojo aqui opcionalmente compreende adicionalmente um recipiente 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 o tratamento do indivíduo com o segundo medicamento, em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, o segundo medicamento é um agente à base de platina, como descrito aqui. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indicam que o primeiro e o segundo medicamentos devem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, como descrito aqui.

[00186] O artigo de fabricação ou estojo aqui opcionalmente compreende adicionalmente um recipiente compreendendo um terceiro medicamento, em que o terceiro medicamento é para eliminação ou redução da severidade de um ou mais eventos adversos, em que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco é um primeiro medicamento, o agente à base de platina é um segundo medicamento, e cujo artigo ou estojo compreende adicionalmente instruções no rótulo ou bula para o tratamento do indivíduo com o terceiro medicamento, em um quantidade eficaz. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula indica que o primeiro, segundo e terceiro medicamentos se destinam a ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, como descrito aqui, por exemplo, em que o rótulo ou bula indica que o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco deve ser administrado primeiro, seguido por administração do agente à base de platina, seguido por administração do terceiro medicamento.

[00187] Em algumas modalidades, o conjugado anticorpo anti-TF-fármaco e/ou agente à base de platina está presente no recipiente como um pó liofilizado. Em algumas modalidades, o pó liofilizado está em um recipiente hermeticamente vedado, tal como um frasquinho, uma ampola ou sachê, indicando a quantidade do agente ativo. Quando o produto farmacêutico é

administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina pode ser, por exemplo, provida, opcionalmente como parte do estojo, de modo que os ingredientes podem ser misturados antes da administração. Tais estojos podem incluir adicionalmente, se desejado, um ou mais de vários componentes farmacêuticos convencionais, tal como, por exemplo, recipientes com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente evidente para os versados na técnica. Instruções impressas, ou como bulas ou como rótulos, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, diretrizes para administração, e/ou orientações para a mistura dos componentes também podem ser incluídos no estojo.

VII. MODALIDADES EXEMPLIFICATIVAS

[00188] Dentre as modalidades aqui providas estão:

1. Um método para tratar câncer em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo um agente à base de platina e um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00189] 2. O método de modalidade 1, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

[00190] 3. O método de modalidade 2, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

[00191] 4. O método de modalidade 2, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

[00192] 5. O método de modalidade 2, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

[00193] 6. O método de modalidade 2, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

[00194] 7. O método de qualquer uma das modalidades 1-6, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00195] 8. O método de modalidade 7, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00196] 9. O método de modalidade 7, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00197] 10. O método de qualquer uma das modalidades 1-9, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

[00198] 11. O método de modalidade 10, em que o agente à base de platina é administrado uma dose de cerca de AUC=5.

[00199] 12. O método de modalidade 10, em que o agente à base de platina é administrado uma dose de AUC=5.

[00200] 13. O método de qualquer uma das modalidades 1-12, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00201] 14. O método de modalidade 13, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00202] 15. O método de modalidade 13, em que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00203] 16. O método de qualquer uma das modalidades 1-15, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00204] 17. O método de qualquer uma das modalidades 1-15, em que o câncer é câncer cervical.

[00205] 18. O método de modalidade 17, em que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

[00206] 19. O método de modalidade 18, em que terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

[00207] 20. O método de modalidade 17, em que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical.

[00208] 21 . O método de qualquer uma das modalidades 17-20, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

[00209] 22. O método de qualquer uma das modalidades 17-21, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

[00210] 23. O método de modalidade 22, em que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

[00211] 24. O método de modalidade 22 ou 23, em que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

[00212] 25. O método de qualquer uma das modalidades 17-24, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00213] 26. O método de qualquer uma das modalidades 1-25, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00214] 27. O método de qualquer uma das modalidades 1-26, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00215] 28. O método de qualquer uma das modalidades 1-27, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00216] 29. O método de qualquer uma das modalidades 1-28, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00217] 30. O método de qualquer uma das modalidades 1-29, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

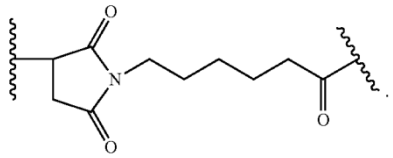
[00218] 31. O método de qualquer uma das modalidades 1-30, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

[00219] 32. O método de qualquer uma das modalidades 1-31, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina.

[00220] 33. O método de modalidade 32, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00221] 34. O método de modalidade 33, em que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

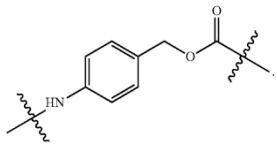
MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

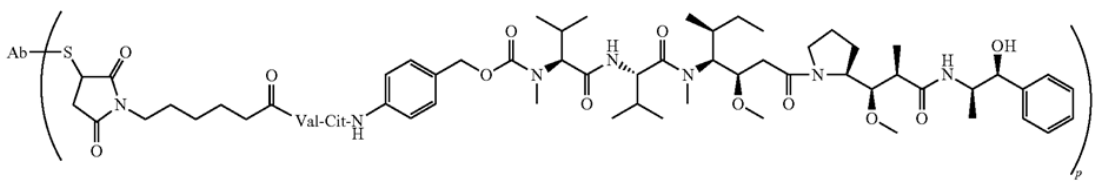
c) PAB é:



.

[00222] 35. O método de qualquer uma das modalidades 32-34, em que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00223] 36. O método de modalidade 35, em que o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

[00224] 37. O método de modalidade 36, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00225] 38. O método de qualquer uma das modalidades 1-37, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00226] 39. O método de qualquer uma das modalidades 1-38, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00227] 40. O método de qualquer uma das modalidades 1-39, em que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

[00228] 41. O método de qualquer uma das modalidades 1-39, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00229] 42. O método de qualquer uma das modalidades 1-39, em que o agente à base de platina é cisplatina.

[00230] 43. O método de qualquer uma das modalidades 1-42, em que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

[00231] 44. O método de qualquer uma das modalidades 1-43, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

[00232] 45. O método de qualquer uma das modalidades 1-43, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

[00233] 46. O método de qualquer uma das modalidades 1-45, 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 cervical expressam TF.

[00234] 47. O método de qualquer uma das modalidades 1-46, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

[00235] 48. O método de modalidade 47, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00236] 49. O método de qualquer uma das modalidades 1-48, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

[00237] 50. O método de qualquer uma das modalidades 1-49, 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%.

[00238] 51. O método de qualquer uma das modalidades 1-50, em que

o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00239] 52. O método de qualquer uma das modalidades 1-51, em que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00240] 53. O método de qualquer uma das modalidades 1-52, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00241] 54. O método de qualquer uma das modalidades 1-53, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00242] 55. O método de qualquer uma das modalidades 1-54, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00243] 56. O método de modalidade 54 ou modalidade 55, em que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

[00244] 57. O método de modalidade 54 ou modalidade 55, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

[00245] 58. O método de modalidade 54 ou modalidade 55, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

[00246] 59. O método de modalidade 54 ou modalidade 55, em que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00247] 60. O método de qualquer uma das modalidades 1-59, em que o indivíduo é um humano.

[00248] 61. O método de qualquer uma das modalidades 1-60, em que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

[00249] 62. O método de qualquer uma das modalidades 1-61, em que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica

compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[00250] 63. Um estojo compreendendo:

(a) uma faixa de dosagem de cerca de AUC=4 a cerca de AUC=6 de um agente à base de platina;

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

(c) instruções para uso do agente à base de platina e do conjugado anticorpo-fármaco de acordo com o método de qualquer uma das modalidades 1-62.

[00251] 64. O estojo de modalidade 63, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00252] 65. O estojo de modalidade 63 ou modalidade 64, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00253] 66. Um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para uso no tratamento de câncer em um indivíduo, em que o conjugado anticorpo-fármaco é para administração, ou para ser administrado em combinação com um agente à base de platina, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00254] 67. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 66, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

[00255] 68. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade

67, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

[00256] 69. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 67, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

[00257] 70. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 67, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

[00258] 71. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 67, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

[00259] 72. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-71, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00260] 73. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 72, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00261] 74. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 72, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00262] 75. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-74, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

[00263] 76. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 75, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de cerca de AUC=5.

[00264] 77. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade

75, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de AUC=5.

[00265] 78. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-77, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00266] 79. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 78, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00267] 80. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 78, em que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00268] 81. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-80, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00269] 82. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-80, em que o câncer é câncer cervical.

[00270] 83. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 82, em que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

[00271] 84. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 83, em que terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

[00272] 85. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 82, em que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical.

[00273] 86. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 82-85, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

[00274] 87. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 82-86, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

[00275] 88. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 87, em que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

[00276] 89. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 87 ou 88, em que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

[00277] 90. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 82-89, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00278] 91. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-90, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00279] 92. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-91, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00280] 93. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-92, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00281] 94. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-93, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00282] 95. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-94, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

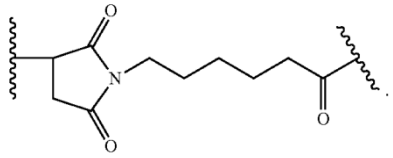
[00283] 96. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-95, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

[00284] 97. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-96, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina.

[00285] 98. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 97, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00286] 99. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 98, em que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

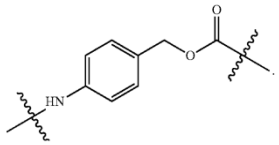
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

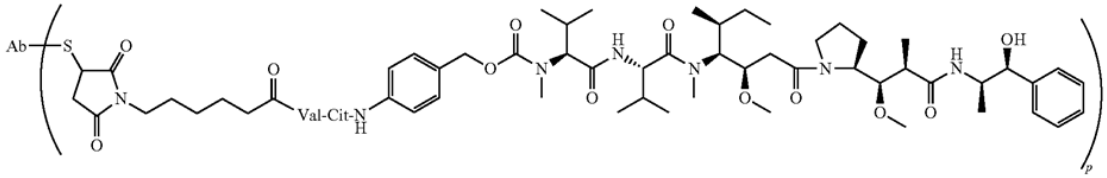
c) PAB é:



.

[00287] 100. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 97-99, em que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00288] 101. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 100, em que o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

[00289] 102. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade

101, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00290] 103. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-102, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00291] 104. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-103, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00292] 105. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-104, em que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, e nedaplatina.

[00293] 106. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-104, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00294] 107. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-104, em que o agente à base de platina é cisplatina.

[00295] 108. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-107, em que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

[00296] 109. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-108, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

[00297] 110. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-108, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

[00298] 111. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-110, 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 cervical expressam TF.

[00299] 112. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-111, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

[00300] 113. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 112, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00301] 114. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-113, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

[00302] 115. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-114, 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%.

[00303] 116. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-115, em que o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00304] 117. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-116, em que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00305] 118. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-117, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00306] 119. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-118, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00307] 120. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-119, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00308] 121. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 119 ou modalidade 120, em que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

[00309] 122. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 119 ou modalidade 120, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

[00310] 123. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 119 ou modalidade 120, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

[00311] 124. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de modalidade 119 ou modalidade 120, em que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00312] 125. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-124, em que o indivíduo é um humano.

[00313] 126. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-125, em que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

[00314] 127. O conjugado anticorpo-fármaco para uso de qualquer uma das modalidades 66-126, em que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[00315] 128. Uso de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para a fabricação de um medicamento para tratamento de câncer em um indivíduo, em que o medicamento é para uso em combinação com um agente à base de platina, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00316] 129. O uso de modalidade 128, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

[00317] 130. O uso de modalidade 129, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

[00318] 131. O uso de modalidade 129, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

[00319] 132. O uso de modalidade 129, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

[00320] 133. O uso de modalidade 129, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

[00321] 134. O uso de qualquer uma das modalidades 128-133, em que

o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00322] 135. O uso de modalidade 134, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00323] 136. O uso de modalidade 134, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00324] 137. O uso de qualquer uma das modalidades 128-136, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

[00325] 138. O uso de modalidade 137, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de cerca de AUC=5.

[00326] 139. O uso de modalidade 137, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de AUC=5.

[00327] 140. O uso de qualquer uma das modalidades 128-139, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00328] 141. O uso de modalidade 140, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00329] 142. O uso de modalidade 140, em que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00330] 143. O uso de qualquer uma das modalidades 128-142, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00331] 144. O uso de qualquer uma das modalidades 128-142, em que o câncer é câncer cervical.

[00332] 145. O uso de modalidade 144, em que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

[00333] 146. O uso de modalidade 145, em que terapia curativa

compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

[00334] 147. O uso de modalidade 144, em que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical.

[00335] 148. O uso de qualquer uma das modalidades 144-147, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

[00336] 149. O uso de qualquer uma das modalidades 144-148, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

[00337] 150. O uso de modalidade 149, em que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

[00338] 151. O uso de modalidade 149 ou 150, em que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

[00339] 152. O uso de qualquer uma das modalidades 144-151, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00340] 153. O uso de qualquer uma das modalidades 128-152, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00341] 154. O uso de qualquer uma das modalidades 128-153, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00342] 155. O uso de qualquer uma das modalidades 128-154, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00343] 156. O uso de qualquer uma das modalidades 128-155, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00344] 157. O uso de qualquer uma das modalidades 128-156, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00345] 158. O uso de qualquer uma das modalidades 128-157, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

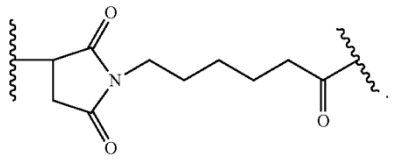
[00346] 159. O uso de qualquer uma das modalidades 128-158, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a

monometil auristatina.

[00347] 160. O uso de modalidade 159, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00348] 161. O uso de modalidade 160, em que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

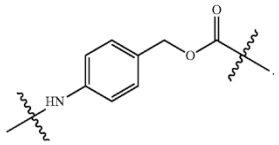
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

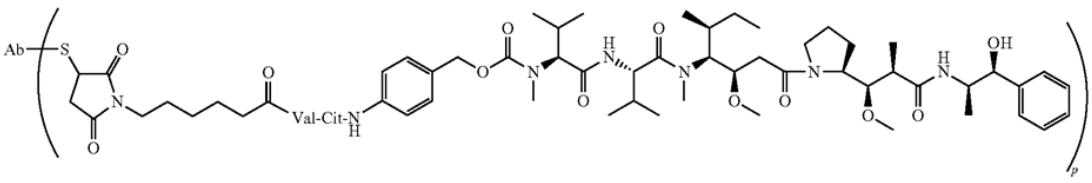
c) PAB é:



.

[00349] 162. O uso de qualquer uma das modalidades 159-161, em que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00350] 163. O uso de modalidade 162, em que o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

[00351] 164. O uso de modalidade 163, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00352] 165. O uso de qualquer uma das modalidades 128-164, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00353] 166. O uso de qualquer uma das modalidades 128-165, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00354] 167. O uso de qualquer uma das modalidades 128-166, em que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

[00355] 168. O uso de qualquer uma das modalidades 128-166, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00356] 169. O uso de qualquer uma das modalidades 128-166, em que o agente à base de platina é cisplatina.

[00357] 170. O uso de qualquer uma das modalidades 128-169, em que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

[00358] 171. O uso de qualquer uma das modalidades 128-170, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

[00359] 172. O uso de qualquer uma das modalidades 128-170, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

[00360] 173. O uso de qualquer uma das modalidades 128-172, 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 cervical expressam TF.

[00361] 174. O uso de qualquer uma das modalidades 128-173, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

[00362] 175. O uso de modalidade 174, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00363] 176. O uso de qualquer uma das modalidades 128-175, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

[00364] 177. O uso de qualquer uma das modalidades 128-176, 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%.

[00365] 178. O uso de qualquer uma das modalidades 128-177, em que o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00366] 179. O uso de qualquer uma das modalidades 128-178, em que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00367] 180. O uso de qualquer uma das modalidades 128-179, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00368] 181. O uso de qualquer uma das modalidades 128-180, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir

a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00369] 182. O uso de qualquer uma das modalidades 128-181, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00370] 183. O uso de modalidade 181 ou modalidade 182, em que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

[00371] 184. O uso de modalidade 181 ou modalidade 182, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

[00372] 185. O uso de modalidade 181 ou modalidade 182, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

[00373] 186. O uso de modalidade 181 ou modalidade 182, em que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00374] 187. O uso de qualquer uma das modalidades 128-186, em que o indivíduo é um humano.

[00375] 188. O uso de qualquer uma das modalidades 128-187, em que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

[00376] 189. O uso de qualquer uma das modalidades 128-188, em que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[00377] 190. Um agente à base de platina para uso no tratamento de

câncer em um indivíduo, em que o agente à base de platina é para administração, ou para ser administrado em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00378] 191. O agente à base de platina para uso de modalidade 190, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

[00379] 192. O agente à base de platina para uso de modalidade 191, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

[00380] 193. O agente à base de platina para uso de modalidade 191, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

[00381] 194. O agente à base de platina para uso de modalidade 191, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

[00382] 195. O agente à base de platina para uso de modalidade 191, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

[00383] 196. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-195, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00384] 197. O agente à base de platina para uso de modalidade 196, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00385] 198. O agente à base de platina para uso de modalidade 196,

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

[00386] 199. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-198, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

[00387] 200. O agente à base de platina para uso de modalidade 199, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de cerca de AUC=5.

[00388] 201. O agente à base de platina para uso de modalidade 199, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de AUC=5.

[00389] 202. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-201, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00390] 203. O agente à base de platina para uso de modalidade 202, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00391] 204. O agente à base de platina para uso de modalidade 202, em que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00392] 205. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-204, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00393] 206. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-204, em que o câncer é câncer cervical.

[00394] 207. O agente à base de platina para uso de modalidade 206, em que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

[00395] 208. O agente à base de platina para uso de modalidade 207, em que terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

[00396] 209. O agente à base de platina para uso de modalidade 206, em que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer

cervical.

[00397] 210. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 206-209, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

[00398] 211. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 206-210, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

[00399] 212. O agente à base de platina para uso de modalidade 211, em que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

[00400] 213. O agente à base de platina para uso de modalidade 211 ou 212, em que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

[00401] 214. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 206-213, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00402] 215. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-214, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00403] 216. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-215, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00404] 217. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-216, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00405] 218. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-217, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00406] 219. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-218, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

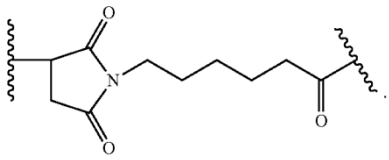
[00407] 220. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-219, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

[00408] 221. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-220, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina.

[00409] 222. O agente à base de platina para uso de modalidade 221, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00410] 223. O agente à base de platina para uso de modalidade 222, em que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

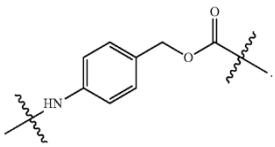
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

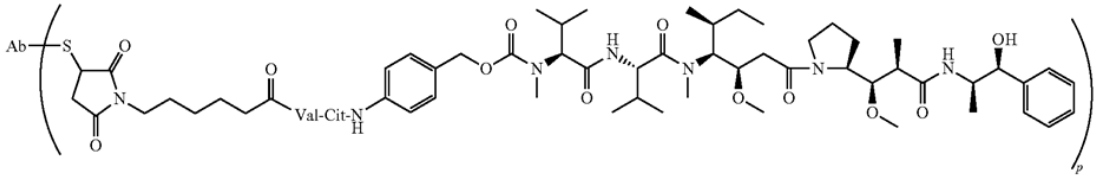
c) PAB é:



.

[00411] 224. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 221-223, em que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00412] 225. O agente à base de platina para uso de modalidade 224, em que o ligante é fixado a MMAE), em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

[00413] 226. O agente à base de platina para uso de modalidade 225, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00414] 227. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-226, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00415] 228. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-227, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00416] 229. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-228, em que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

[00417] 230. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-228, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00418] 231. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-228, em que o agente à base de platina é cisplatina.

[00419] 232. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-231, em que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

[00420] 233. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-232, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

[00421] 234. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-232, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

[00422] 235. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-234, 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 cervical expressam TF.

[00423] 236. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-235, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

[00424] 237. O agente à base de platina para uso de modalidade 236, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00425] 238. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-237, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor

derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

[00426] 239. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-238, 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%.

[00427] 240. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-239, em que o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00428] 241. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-240, em que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00429] 242. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-241, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00430] 243. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-242, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00431] 244. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-243, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00432] 245. O agente à base de platina para uso de modalidade 243 ou modalidade 244, em que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

[00433] 246. O agente à base de platina para uso de modalidade 243 ou modalidade 244, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

[00434] 247. O agente à base de platina para uso de modalidade 243 ou modalidade 244, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

[00435] 248. O agente à base de platina para uso de modalidade 243 ou modalidade 244, em que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00436] 249. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-248, em que o indivíduo é um humano.

[00437] 250. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-249, em que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

[00438] 251. O agente à base de platina para uso de qualquer uma das modalidades 190-250, em que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[00439] 252. Uso de um agente à base de platina para a fabricação de um medicamento para tratamento de câncer em um indivíduo, em que o medicamento é para uso em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

[00440] 253. O uso de modalidade 252, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

[00441] 254. O uso de modalidade 253, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

[00442] 255. O uso de modalidade 253, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

[00443] 256. O uso de modalidade 253, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

[00444] 257. O uso de modalidade 253, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

[00445] 258. O uso de qualquer uma das modalidades 252-257, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00446] 259. O uso de modalidade 258, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00447] 260. O uso de modalidade 258, em que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00448] 261. O uso de qualquer uma das modalidades 252-260, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

[00449] 262. O uso de modalidade 261, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de cerca de AUC=5.

[00450] 263. O uso de modalidade 261, em que o agente à base de platina é administrado a uma dose de AUC=5.

[00451] 264. O uso de qualquer uma das modalidades 252-263, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

[00452] 265. O uso de modalidade 264, em que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

[00453] 266. O uso de modalidade 264, em que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

[00454] 267. O uso de qualquer uma das modalidades 252-266, em que o câncer é câncer de bexiga.

[00455] 268. O uso de qualquer uma das modalidades 252-266, em que o câncer é câncer cervical.

[00456] 269. O uso de modalidade 268, em que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

[00457] 270. O uso de modalidade 269, em que terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

[00458] 271. O uso de modalidade 268, em que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical.

[00459] 272. O uso de qualquer uma das modalidades 268-271, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

[00460] 273. O uso de qualquer uma das modalidades 268-272, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

[00461] 274. O uso de modalidade 273, em que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

[00462] 275. O uso de modalidade 273 ou 274, em que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

[00463] 276. O uso de qualquer uma das modalidades 268-275, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00464] 277. O uso de qualquer uma das modalidades 252-276, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00465] 278. O uso de qualquer uma das modalidades 252-277, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00466] 279. O uso de qualquer uma das modalidades 252-278, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00467] 280. O uso de qualquer uma das modalidades 252-279, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

[00468] 281. O uso de qualquer uma das modalidades 252-280, em que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

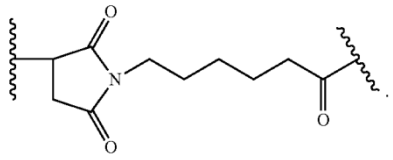
[00469] 282. O uso de qualquer uma das modalidades 252-281, em que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

[00470] 283. O uso de qualquer uma das modalidades 252-282, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina.

[00471] 284. O uso de modalidade 283, em que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

[00472] 285. O uso de modalidade 284, em que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

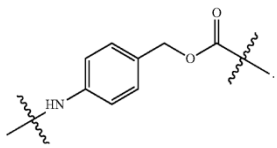
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

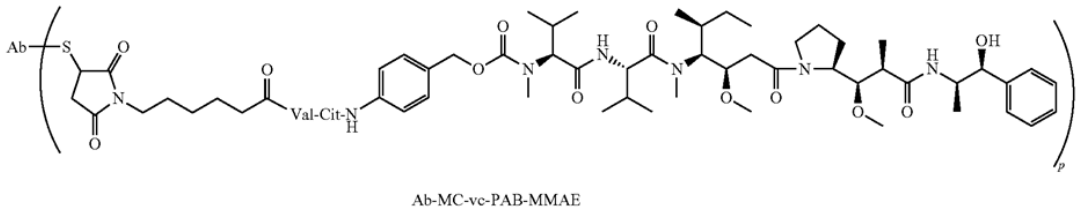
c) PAB é:



.

[00473] 286. O uso de qualquer uma das modalidades 283-285, em que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00474] 287. O uso de modalidade 286, em que o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

[00475] 288. O uso de modalidade 287, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

[00476] 289. O uso de qualquer uma das modalidades 252-288, em que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

[00477] 290. O uso de qualquer uma das modalidades 252-289, em que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

[00478] 291. O uso de qualquer uma das modalidades 252-290, em que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

[00479] 292. O uso de qualquer uma das modalidades 252-290, em que o agente à base de platina é carboplatina.

[00480] 293. O uso de qualquer uma das modalidades 252-290, em que o agente à base de platina é cisplatina.

[00481] 294. O uso de qualquer uma das modalidades 252-293, em que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

[00482] 295. O uso de qualquer uma das modalidades 252-294, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

[00483] 296. O uso de qualquer uma das modalidades 252-294, em que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

[00484] 297. O uso de qualquer uma das modalidades 252-296, 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 cervical expressam TF.

[00485] 298. O uso de qualquer uma das modalidades 252-297, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

[00486] 299. O uso de modalidade 298, em que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

[00487] 300. O uso de qualquer uma das modalidades 252-299, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

[00488] 301. O uso de qualquer uma das modalidades 252-300, 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%.

[00489] 302. O uso de qualquer uma das modalidades 252-301, em que o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00490] 303. O uso de qualquer uma das modalidades 252-302, em que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00491] 304. O uso de qualquer uma das modalidades 252-303, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

[00492] 305. O uso de qualquer uma das modalidades 252-304, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00493] 306. O uso de qualquer uma das modalidades 252-305, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

[00494] 307. O uso de modalidade 305 ou modalidade 306, em que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopécia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

[00495] 308. O uso de modalidade 305 ou modalidade 306, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

[00496] 309. O uso de modalidade 305 ou modalidade 306, em que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

[00497] 310. O uso de modalidade 305 ou modalidade 306, em que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

[00498] 311. O uso de qualquer uma das modalidades 252-310, em que o indivíduo é um humano.

[00499] 312. O uso de qualquer uma das modalidades 252-311, em que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica

compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

[00500] 313. O uso de qualquer uma das modalidades 252-311, em que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

[00501] A invenção será mais completamente compreendida com referência aos seguintes exemplos. Eles não devem, no entanto, ser interpretados como limitando o escopo da invenção. Deve ser entendido que os exemplos e modalidades aqui descritos são apenas para fins ilustrativos e que várias modificações ou mudanças à luz dos mesmos serão sugeridas para pessoas versadas na técnica e se destinam a ser incluídas dentro do espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações em anexo.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Atividade anti-tumor de tisotumab vedotina em combinação com um agente à base de platina em um modelo de camundongo de câncer cervical

[00502] Tisotumab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco compreendendo um anticorpo que se liga ao fator de tecido (TF), um ligante clivável por protease, e o agente disruptor de microtúbulos MMAE. TF é uma proteína expressada de modo aberrante em um grande número de tumores incluindo câncer cervical, e está associada ao prognóstico ruim. Ver Förster Y *et al. Clin Chim Acta*. 364(1-2):12-21, 2006 e Cocco E *et al. BMC Cancer*. 11:263, 2011. Tisotumab vedotina direciona seletivamente TF para entregar uma carga útil tóxica clinicamente validada para células de tumor. *Ver* Breij EC *et al. Cancer Res.* 74(4):1214-1226, 2014 e Chu AJ. *Int J Inflam*. 2011; 2011. doi: 10.4061/2011/367284.

[00503] Cisplatina, um agente à base de platina, é usada em combinação com paclitaxel, um inibidor de microtúbulo, como um padrão de

opção de cuidado para o tratamento de carcinoma cervical de estágio IVB, recorrente ou persistente. *Ver* Kitagawa R *et al*., *J Clin Oncol*., 33:2129-2135, 2015. A combinação de tisotumab vedotina com um agente à base de platina tal como cisplatina foi avaliada aqui para o tratamento de câncer cervical.

Materiais e Métodos

[00504] A eficácia anti-tumor *in vivo* de tisotumab vedotina em combinação com cisplatina foi avaliada em um modelo camundongo **de** xenoenxerto derivado de paciente (PDX) em camundongos *nude* BALB/c (Crown Bioscience Inc.). Xenoenxertos eram derivados de amostras de tumor de pacientes com câncer. Estabelecimento e caracterização do modelo PDX foi realizado após o implante primário em camundongos *nude*. Xenoenxertos tumorais foram passados aproximadamente três a cinco vezes até o estabelecimento de padrões de crescimento estáveis. Fragmentos de tumor foram obtidos a partir de xenoenxertos em passagens em série em camundongos *nude*. Os tumores foram cortados em fragmentos de 2-3 mm de diâmetro e colocados em solução salina tamponada com fosfato (PBS) até implante subcutânea. Um modelo PDX de câncer cervical (modelo de xenoenxerto cervical HuPrime® CV1248 [R4P5]; Crown Bioscience Inc.) foi usado neste experimento. O tamanho do tumor foi determinado por medição com compasso calibrador pelo menos duas vezes por semana e o volume do tumor foi calculado como 0,5 x comprimento x largura^2. Quando os tumores alcançaram o volume de 200 mm^3, os camundongos foram randomizados em 11 grupos (7-8 camundongos por grupo de tratamento). Os camundongos foram tratados com os seguintes por injeções intravenosas: 1) tisotumab vedotina sozinha a um nível de dose de 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg ou 4 mg/kg provida no dia 0 e dia 7 de tratamento; 2) cisplatina sozinha a uma dose de 4 mg/kg provida no dia 0, dia 7 e dia 14 de tratamento; 3) tisotumab vedotina a um nível de dose de 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg ou 4 mg/kg provida no dia 0 e dia 7 de tratamento em combinação com cisplatina a uma

dose de 4 mg/kg provida no dia 0, dia 7 e dia 14 de tratamento; 4) Controle de isotipo IgG1 a uma dose de 4 mg/kg provida no dia 0 e dia 7 de tratamento; ou 5) Controle de IgG1-MMAE a uma dose de 4 mg/kg provida no dia 0 e dia 7 de tratamento. Os camundongos foram observados para sinais clínicos de doenças. Os camundongos foram alojados em gaiolas individualmente ventiladas (IVC), quatro ou cinco camundongos por gaiola e identificados por etiquetas na orelha.

[00505] Para determinar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre volumes do tumor nos grupos de controle e de tratamento, os volumes do tumor nos grupos de tratamento foram comparados com os do grupo de controle (por exemplo, grupos de tratamento versus controle de IgG1-MMAE) usando análise de Mann-Whitney no último dia que todos os grupos estavam intactos, *isto é*, dia 38. Para análise de sobrevivência (corte de volume do tumor era 1,000 mm^3). Análise de Mantel-Cox foi realizada em gráficos de Kaplan-Meier com um corte definido de volume do tumor > 1.000 mm^3.

Resultados

[00506] Tratamento com tisotumab vedotina sozinha inibiu de modo eficiente o crescimento do tumor (figura 1A a C) e prolongou a sobrevivência (figura 1D e 1E) em um modelo camundongo para câncer cervical, tanto a uma dose de 2 mg/kg como 4 mg/kg. Tratamento com cisplatina sozinha também inibiu o crescimento do tumor (figura 1A a C) e prolongou a sobrevivência (figura 1D e 1E). Tratamento com 2 mg/kg ou 4 mg/kg de tisotumab vedotina em combinação com cisplatina intensificou a atividade anti-tumor em comparação com tisotumab vedotina sozinha ou cisplatina sozinha (figura 1A a E).

Tabela A. Análise estatística

	Valor p de Mann-Whitney Dia 38	Valor p Mantel-Cox
Tisotumab vedotina, 4 mg/kg versus IgG1-MMAE, 4 mg/kg	< 0,001	0,000
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg versus IgG1-MMAE, 4 mg/kg	< 0,001	0,000

Cisplatina, 4 mg/kg versus IgG1-MMAE, 4 mg/kg	< 0,05	0,008
Tisotumab vedotina, 4 mg/kg + cisplatina, 4 mg/kg versus tisotumab vedotina 4 mg/kg	< 0,01	0,001
Tisotumab vedotina, 4 mg/kg + cisplatina, 4 mg/kg versus cisplatina 4 mg/kg	< 0,001	0,000
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + cisplatina, 4 mg/kg versus tisotumab vedotina 2 mg/kg	< 0,01	0,007
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + cisplatina, 4 mg/kg versus cisplatina 4 mg/kg	< 0,001	0,000

Exemplo 2: Atividade anti-tumor de tisotumab vedotina em combinação com um agente à base de platina em um modelo camundongo de câncer de bexiga

[00507] A combinação de tisotumab vedotina com um agente à base de platina tal como cisplatina foi avaliada aqui para o tratamento de câncer de bexiga.

Materiais e Métodos

[00508] A eficácia anti-tumor *in vivo* de tisotumab vedotina em combinação com cisplatina foi avaliada em um modelo camundongo PDX **em** camundongos *nude* Crl:NMRI-Foxn1^{nu}, fêmeas (Envigo RMS SARL, France) (Charles River Discovery Research Services). Xenoenxertos foram derivados de amostras de tumor de pacientes com câncer. Estabelecimento e caracterização do modelo PDX foram realizados seguinte a implante primária em camundongos *nude*. Xenoenxertos de tumor foram passados aproximadamente três a cinco vezes até o estabelecimento de padrões estáveis de crescimento. Fragmentos de tumor foram obtidos de xenoenxertos em passagens em série em camundongos *nude*. Tumores foram cortados em fragmentos de 3-4 mm de diâmetro e colocados em solução salina tamponada com fosfato (PBS) até implante subcutânea. Um modelo PDX de câncer de bexiga (modelo de xenoenxerto de bexiga BXF1036; Charles River Discovery Research Services) foi usado neste experimento. O tamanho do tumor foi determinado por medição com compasso calibrador pelo menos duas vezes por semana e o volume do tumor foi calculado como 0,52 x comprimento x largura^2. Quando os tumores alcançaram o volume de 50-250 mm^3,

camundongos foram randomizados em 5 grupos (10 camundongos por grupo de tratamento). Os camundongos foram tratados com os seguintes: 1) tisotumab vedotina sozinha a um nível de dose de 0,5 mg/kg provida no dia 1 de tratamento; 2) cisplatina sozinha a uma dose de 2 mg/kg provida no dia 1 e dia 8 de tratamento; 3) tisotumab vedotina a um nível de dose de 0,5 mg/kg provida no dia 1 de tratamento em combinação com cisplatina a uma dose de 2 mg/kg provida no dia 1 e dia 8 de tratamento; 4) Controle de isotipo IgG1 a uma dose de 0,5 mg/kg provida no dia 1 de tratamento; ou 5) Controle de IgG1-MMAE a uma dose de 0,5 mg/kg provida no dia 1 de tratamento. Controle de isotipo IgG1, controle de IgG1-MMAE e tisotumab vedotina estavam cada em PBS e injetados intravenosamente. Cisplatina estava em NaCl a 0,9% e injetada subcutaneamente. Camundongos foram observados para sinais clínicos de doença. Camundongos estavam alojados em gaiolas individualmente ventiladas (IVC), com um máximo de cinco camundongos por gaiola, e identificados por etiquetas na orelha.

[00509] Para determinar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre volumes do tumor em grupos de controle e de tratamento, volumes do tumor nos grupos de tratamento foram comparados com os dos grupos de controles (por exemplo, controle de IgG1-MMAE, tisotumab vedotina sozinha ou cisplatina sozinha) usando análise de Mann-Whitney no último dia que todos os grupos estavam intactos, *isto é*, dia 25. Análise estatística da diferença entre grupos tratados com tisotumab vedotina em combinação com cisplatina e grupos tratados ou com tisotumab vedotina sozinha ou cisplatina sozinha foram realizadas no dia 32.

[00510] Progressão do tumor foi traçada em um gráfico de Kaplan-Meier, com um corte definido a um volume do tumor > 500 mm^3. Curvas de Kaplan-Meier para camundongos tratados com tisotumab vedotina em combinação com cisplatina foram comparadas com camundongos tratados com controle de IgG1-MMAE, tisotumab vedotina sozinha ou cisplatina

sozinha usando análise de Mantel-Cox em gráficos de Kaplan-Meier.

Resultados

[00511] Tratamento com tisotumab vedotina sozinha inibiu de modo eficiente crescimento do tumor (figura 2A a C) e prolongou a sobrevivência (figura 2D) em um modelo PDX para câncer de bexiga. Tratamento com cisplatina sozinha (figura 2A a C) também inibiu o crescimento do tumor e prolongou a sobrevivência (figura 2D). Tratamento com tisotumab vedotina em combinação com cisplatina intensificou a atividade anti-tumor em um modelo PDX para câncer de bexiga em comparação com tisotumab vedotina sozinha ou cisplatina sozinha (figura 2A a D). Resultados de análises estatísticas são mostrados em Tabela B.

Tabela B. Análise estatística

	Valor p de Mann-Whitney	Valor p de Mantel-Cox
Mann-Whitney Dia 25		
Tisotumab vedotina (0,5 mg/kg) versus IgG1-MMAE (0,5 mg/kg)	< 0,001	< 0,0001
Cisplatina (2 mg/kg) versus IgG1-MMAE (0,5 mg/kg)	< 0,0001	< 0,01
Tisotumab vedotina + cisplatina versus IgG1-MMAE	< 0,0001	< 0,0001
Mann-Whitney Dia 32		
Tisotumab vedotina + cisplatina versus tisotumab vedotina	0,0089	0,011
Tisotumab vedotina + cisplatina versus cisplatina	<0,001	<0,0001

Exemplo 3: Atividade anti-tumor de tisotumab vedotina em combinação com um agente à base de platina em um modelo camundongo de câncer cervical

[00512] A combinação de tisotumab vedotina com um agente à base de platina tal como carboplatina foi avaliada aqui para o tratamento de câncer cervical.

Materiais e Métodos

[00513] A eficácia anti-tumor *in vivo* de tisotumab vedotina em combinação com carboplatina foi avaliada em um modelo camundongo de xenoenxerto derivado de paciente (PDX) em camundongos *nude* BALB/c, fêmeas (Crown Bioscience [Taicang] Inc.). Xenoenxertos eram derivados de amostras de tumor de pacientes com câncer. Fragmentos de tumor foram

obtidos de xenoenxertos em passagens em série em camundongos *nude*. Tumores foram cortados em fragmentos de 2-4 mm diâmetro e colocados em solução salina tamponada com fosfato (PBS) até implante subcutânea. Um modelo PDX de câncer cervical (modelo de xenoenxerto cervical HuPrime® CV1248 [P3]; Crown Bioscience Inc.) foi usado neste experimento. O tamanho do tumor foi determinado por medição com compasso calibrador pelo menos duas vezes por semana e volume do tumor foi calculado como 0,5 x comprimento x largura^2. Quando os tumores alcançaram um volume médio de 150 mm^3, camundongos foram randomizados em 7 grupos (10 camundongos por grupo de tratamento). O dia de randomização foi designado dia 0. Camundongos foram tratados com os seguintes por injeções intravenosas: 1) tisotumab vedotina sozinha a um nível de dose de 2 mg/kg, provida no dia 0, dia 7 e dia 14; 2) carboplatina (Selleck Chemicals, cat. no. S121511) sozinha a uma dose de 40 mg/kg ou 80 mg/kg, provida no dia 0, dia 7 e dia 14; 3) tisotumab vedotina a um nível de dose de 2 mg/kg, provida no dia 0, dia 7 e dia 14 em combinação com carboplatina a uma dose de 40 mg/kg ou 80 mg/kg, provida no dia 0, dia 7 e dia 14; 4) controle de isotipo IgG1 a uma dose de 2 mg/kg provida no dia 0, dia 7 e dia 14; ou 5) controle de IgG1-MMAE a uma dose de 2 mg/kg provida no dia 0, dia7 e dia 14. Camundongos foram observados para sinais clínicos de doença. Camundongos foram alojados em gaiolas individualmente ventiladas (IVC), até um máximo de cinco camundongos por gaiola e identificados por etiquetas na orelha. Para determinar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre volumes do tumor em grupos de controle e de tratamento, volumes do tumor nos grupos de tratamento foram comparados com os do grupo de controle (por exemplo, grupos de tratamento versus controle de IgG1-MMAE) e combinação de grupos de tratamento foram comparadas com grupos tratados com ambos dos compostos sozinhos, usando análise de Mann-Whitney no último dia que todos grupos estavam intactos, *isto é*, dia 20. Para

análise do tempo de sobrevivência livre de progressão (tamanho de corte de tumor de 750 mm^3), análise de Mantel-Cox foi realizada em gráficos de Kaplan-Meier.

[00514] Tratamento com 2 mg/kg de tisotumab vedotina sozinha inibiu de modo eficiente o crescimento do tumor (figura 3A e 3B) em um modelo PDX de camundongo para câncer cervical. Tratamento com carboplatina sozinha a uma dose de 40 ou 80 mg/kg não exibiu crescimento do tumor (figura 3A e 3B). Tratamento com 2 mg/kg de tisotumab vedotina em combinação com 40 mg/kg de carboplatina intensificou de modo eficiente a atividade anti-tumor em comparação com carboplatina sozinha (figura 3A e 3B). A combinação de 2 mg/kg de tisotumab vedotina e 80 mg/kg de carboplatina intensificou de modo eficiente a atividade anti-tumor em comparação com carboplatina sozinha ou tisotumab vedotina sozinha. Todas as combinações intensificaram o tempo de sobrevivência livre de progressão (tamanho de corte de tumor de 750 mm^3) em comparação com os agentes únicos (figura 3C). Resultados de análises estatísticas são mostrados em Tabela C.

TABELA C. Análise estatística

	Volume médio do tumor	Porcentagem camundongos com volume do tumor < 750 mm^3
	Valor p Mann-Whitney Dia 20	Valor p de Mantel-Cox
Tisotumab vedotina versus IgG1-MMAE	0,0068	0,171
Carboplatina, 40 mg/kg versus IgG1-MMAE	0,5787	0,340
Carboplatina, 80 mg/kg versus IgG1-MMAE	0,1716	0,900
Tisotumab vedotina + carboplatina, 40 mg/kg versus IgG1-MMAE	< 0,0001	0,019
Tisotumab vedotina + carboplatina, 80 mg/kg versus IgG1-MMAE	< 0,0001	0,003
Tisotumab vedotina + carboplatina, 40 mg/kg versus tisotumab vedotina	0,0524	0,029
Tisotumab vedotina + carboplatina, 40 mg/kg versus carboplatina, 40 mg/kg	< 0,0001	0,000
Tisotumab vedotina + carboplatina, 80 mg/kg versus tisotumab vedotina	0,0011	0,000
Tisotumab vedotina + carboplatina, 80 mg/kg versus carboplatina, 80 mg/kg	< 0,0001	0,000

Exemplo 4: Atividade anti-tumor de tisotumab vedotina em combinação com carboplatina em um modelo de xenoenxerto de camundongo de câncer cervical

[00515] A combinação de tisotumab vedotina com agente à base de platina carboplatina foi avaliada aqui para o tratamento de câncer cervical.

Materiais e Métodos

[00516] A eficácia anti-tumor *in-vivo* de tisotumab vedotina em combinação com carboplatina foi avaliada em um modelo camundongo de câncer cervical de xenoenxerto derivado de (PDX) em camundongos NMRI nus/nus (modelo CEXF 663. Xenoenxertos foram derivados de amostras de tumor de pacientes com câncer. Estabelecimento e caracterização do modelo PDX foi realizado seguinte a implante primária em camundongos *nude*. Xenoenxertos de tumor foram passados aproximadamente três a cinco vezes até o estabelecimento de padrões estáveis de crescimento. Fragmentos de tumor foram obtidos de xenoenxertos em passagens em série em camundongos *nude*. Tumores foram cortados em fragmentos de 3-4 mm de diâmetro e colocados em PBS até implante subcutânea. O tamanho do tumor foi determinado por medição com compasso calibrador duas vezes por semana e volume do tumor foi calculado como 0,5 x comprimento x largura^2. Quando os tumores alcançaram um volume de aproximadamente 50-250 mm^3, os camundongos foram randomizados em 7 grupos de 10 camundongos por grupo de tratamento. Os camundongos foram administrados com os seguintes tratamentos, todos providos todas as semanas por quatro semanas (QWx4): 1) tisotumab vedotina sozinha a 2 mg/kg (intravenosamente); 2) carboplatina sozinha a 40 mg/kg (intraperitonealmente); 3) tisotumab vedotina a 2 mg/kg (intravenosamente) em combinação com carboplatina a 40 mg/kg (intraperitonealmente); 4) controle de isotipo IgG1 a 2 mg/kg (intravenosamente); ou 5) controle de IgG1-MMAE a 2 mg/kg (intravenosamente).

[00517] O volume médio do tumor foi traçado em gráfico por grupo de tratamento (figura 4A). Para determinar se existiam diferenças estatisticamente significativas entre volumes do tumor em grupos de controle e de tratamento, volumes do tumor nos grupos de tratamento foram comparados usando análise de Mann-Whitney no último dia que todos os grupos estavam intactos (Tabela D). Combinação de tratamento com tisotumab vedotina e carboplatina foi significativamente mais potente do que grupos de tratamento com agentes únicos em ambos dos modelos, como mostrado por uma diminuição significativa no tamanho do tumor em camundongos que tinham recebido combinação de tratamento. Análise de sobrevivência livre de progressão (usando um corte do volume do tumor de 750 mm^3) demonstrou sobrevivência prolongada livre de progressão do grupo de combinação em comparação com tratamento com um único agente (análise de Mantel-Cox; figura 4B; tabela D.)

TABELA D. Análise estatística

Grupos de tratamento comparados			**Dia de análise**	**Volume do Tumor**	**Anál. Kaplan Meier para sobrev. livre progressão**
				Valor p Mann-Whitney	**Valor p de Mantel-Cox**
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina 40 mg/kg	versus	IgG1-b12-MMAE, 2 mg/kg	Dia 41	<0,0001	0,000
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina 40 mg/kg	versus	Tisotumab vedotina, 2 mg/kg	Dia 69	<0,0001	0,000
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina 40 mg/kg	versus	Carboplatina, 40 mg/kg	Dia 69	<0,0001	0,004

Exemplo 5: Um experimento de Fase II de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com um agente à base de platina em câncer cervical recorrente de primeira linha ou Estágio IVB

[00518] Um experimento de Fase I/II demonstrou uma eficácia robusta e perfil de segurança gerenciável para 2,0 mg/kg de tisotumab vedotina administrados em indivíduos com câncer cervical em recaída, recorrente e/ou

metastático (NCT02001623). Estes dados preliminares sugerem um perfil de risco-benefício positivo para esta população de alta necessidade não atendida. Investigação adicional de tisotumab vedotina como uma monoterapia e em combinação com agentes terapêuticos (por exemplo, um agente à base de platina) em um coorte grande de pacientes com câncer cervical é necessária.

[00519] A eficácia, segurança e tolerabilidade de 1,3 mg/kg ou 2,0 mg/kg de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina, um agente à base de platina, como terapia de primeira linha em indivíduos com câncer cervical recorrente ou de Estágio IVB é avaliada aqui.

Métodos

[00520] Este experimento clínico multicêntrico e aberto de Fase II, avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina em indivíduos com adenocarcinomas do colo do útero escamoso, adenoescamoso, em recaída de primeira linha ou Estágio IVB, ou que não são tratáveis por tratamento curativo com cirurgia e/ou terapia de radiação e que não receberam terapia sistêmica anterior para sua doença recorrente ou de Estágio IVB. Indivíduos com doença recorrente que são candidatos à terapia curativa por meio de exenteração pélvica não são elegíveis para participar do experimento.

[00521] Os indivíduos são alocados simetricamente em um a quatro grupos de tratamento. A alocação é feita de modo que minimiza o desequilíbrio no estado da doença (metastática/recorrente) e histologia (escamoso/não escamoso). Indivíduos elegíveis são tratados com tisotumab vedotina 1,3 mg/kg Q3W, tisotumab vedotina 2,0 mg/kg Q3W, tisotumab vedotina 1,3 mg/kg Q3W + carboplatina AUC 5 Q3W ou tisotumab vedotina 2,0 mg/kg Q3W + carboplatina AUC 5 Q3W. Ciclos de tratamento ocorrem a cada 21 dias (±3 dias). Todos os componentes de tratamento são administrados intravenosamente (IV). Aproximadamente 60 indivíduos, idade ≥18 anos, são inscritos no experimento. A duração do experimento é

aproximadamente 7 anos. Critérios de inclusão e critérios de exclusão para indivíduos inscritos no experimento são mostrados em Tabela 1.

Tabela 1. Lista de critérios de inclusão e exclusão

Critério de Inclusão	• Deve ter histologias recorrentes ou Estágio IVB escamoso, adenoescamoso, ou adenocarcinoma do colo do útero que não são tratáveis por tratamento curativo com cirurgia e/ou terapia com radiação. • Não devem ter recebido terapia anterior para doença recorrente ou de Estágio IVB. ***Nota:*** *Indivíduos são excluídos se eles são candidatos à terapia curativa por meio de exenteração pélvica.* ***Nota:*** *Quimioterapia administrada no cenário adjuvante ou neoadjuvante, ou em combinação com terapia com radiação não é contada como uma terapia sistémica anterior.* • Deve ter doença mensurável de linha de base por RECIST v1.1. ***Nota:*** *Lesões situadas em uma área previamente irradiada são consideradas mensuráveis se progressão foi demonstrada em tais lesões.* • Idade ≥ 18 anos de idade no dia de assinatura do consentimento informado. • Função renal aceitável: Taxa de Filtração Glomerular (GFR) (Cockcroft-Gault) > 50 mL/min. • Função hepática aceitável: ○ Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) ≤ 25 x Limite Superior ao Normal (ULN) (se tumor/metástases hepáticas estão presentes, então ≤ 5 × ULN é permitido); ○ Bilirubina ≤ 1,5 × ULN menos bilirubina direta ≤ ULN institucional, exceto em indivíduos diagnosticados com síndrome de Gilbert, bilirubina direta ≤ 2 x ULN. • Estado hematológico aceitável: ○ Hemoglobina ≥ 5,6 mmol/L (9,0 g/dL).* ○ Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) ≥ 1500/µL ($1{,}5\times10^9$/L). ○ Contagem de plaquetas ≥ 100×10^9/L. * *Estado hematológico aceitável deve ser atendido sem dependência de eritropoietina e sem transfusão de concentrado de hemácias (pRBC) embalado nas últimas 2 semanas.* • Estado de coagulação aceitável: ○ Para indivíduos que não estão em terapia anticoagulação: -Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT) ≤ 1,25 × ULN. - Razão normalizada internacional (INR) ≤ 1,2. ○ Para indivíduos em terapia anticoagulação: - aPTT ≤ 1,25 × ULN - INR: (1) Indivíduos em terapia anticoagulação que requerem avaliações laboratoriais de titulação da dose (varfarina ou outros agentes anticoagulantes dependentes de Vitamina K) devem estar em uma dose constante (sem titulação ativa) por pelo menos 4 semanas antes da primeira dose planejada de tisotumab vedotina e deve ter uma INR ≤ 2,5 para elegibilidade. (2) Indivíduos usando anticoagulantes que não requerem avaliações laboratoriais de titulação de dose devem ter uma INR de ≤ 1,2 e não precisam estar em uma dose estável por ≥ 4 semanas antes da primeira dose planejada de produto medicinal experimental. - Uso concomitante de Ácido AcetilSalicílico (ASA, por exemplo, aspirina) é proibido para indivíduos em qualquer tipo de terapia anticoagulação. • *Status* de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ou 1. • Expectativa de vida de ≥ 3 meses • Um indivíduo do sexo feminino é elegível para participar se ela não estiver grávida, amamentando, ou esperando conceber filhos, ou esperando doar óvulos para fins de reprodução assistida dentro da duração projetada do experimento e por pelo menos 6 meses após a última administração do experimento e pelo menos uma das seguintes condições se aplica: ○ Não é uma mulher com potencial de engravidar (WOCBP) • Uma mulher classificada como WOCBP deve concordar com o uso de contracepção adequada durante e por 6 meses após a última dose de administração de tratamento do experimento. Contracepção adequada para mulheres é definida como métodos altamente

	eficazes de contracepção. Em países onde dois métodos altamente eficazes de contracepção são necessários, este será um critério de inclusão. • Deve prover uma amostra fresca de uma lesão não irradiada previamente. Indivíduos cujas amostras frescas não podem ser obtidas (por exemplo, tumor inacessível ou por questões de segurança) podem enviar uma amostra arquivada no lugar do tecido fresco. ***Nota:*** *Fármacos aspirados não são aceitáveis*. • Deve ter se recuperado de todos os AEs devido a terapias prévias **para** ≤ grau 1. Indivíduos com neuropatia ou alopecia ≤ grau 2 são elegíveis. • Deve estar disposto e ser capaz de cumprir as proibições e restrições especificadas neste protocolo. • Seguinte ao recebimento de informações verbais e escritas a cerca do experimento, os indivíduos devem prover consentimento informado assinado antes que qualquer atividade relacionada ao experimento seja realizada.
Critérios de Exclusão	• Hidronefrose bilateral clinicamente relevante que não pode ser aliviada por estentes ureterais ou drenagem percutânea. • Apresenta sinais clínicos ou sintomas de obstrução gastrointestinal e requer hidratação e/ou nutrição parenteral. • Hematológico: Defeitos de coagulação conhecidos passados ou atuais levando a um risco aumentado de sangramento; hemorragia alveolar difusa de vasculite; diátese hemorrágica conhecida; sangramento maior contínuo; trauma com risco aumentado de sangramento com risco de vida ou histórico de traumatismo craniano grave ou cirurgia intracraniana dentro de 8 semanas e admissão no experimento. • Oftalmológico: Doença ativa da superfície ocular na linha de base. Indivíduos com histórico anterior de conjuntivite cicatricial ou Síndrome de Steven Johnson não são elegíveis para participar. • Cardiovascular: Doença cardíaca clinicamente significativa incluindo angina, infarto agudo do miocárdio nos 6 meses anteriores a triagem; qualquer histórico médico de insuficiência cardíaca congestiva (Grau III ou IV como classificado pela New York Heart Association), qualquer histórico médico de fração de ejeção cardíaca diminuída < 45%; um prolongamento de linha de base marcado do intervalo QT/QTc (por exemplo, demonstração repetida de um intervalo QTc >450 msegundo), um bloqueio completo de ramo agrupado esquerdo (definido como um intervalo QRS ≥ 120 msegundo na forma de bloqueio do ramo agrupado esquerdo) ou um bloqueio incompleto do ramo agrupado esquerdo. • Outros cânceres: Malignidade conhecida no passado ou atual diferente do diagnóstico de inclusão, exceto para: Carcinoma de pele basocelular ou celular escamoso não invasivo; câncer de bexiga superficial, não invasivo; qualquer câncer com uma resposta completa (CR) de > 5 anos de duração. • Metástases ativas conhecidas do sistema nervoso central e/ou meningite carcinomatosa. Indivíduos com metástases cerebrais tratadas podem participar desde que eles sejam radiologicamente estáveis, (*isto é*, sem evidência de progressão) por pelo menos 28 dias por formação de imagens repetidas (observe que a formação de imagens repetidas deve ser realizada durante a triagem do experimento), indivíduos devem estar clinicamente estáveis, e não devem requerer tratamento com esteroide por pelo menos 14 dias antes da primeira dose do tratamento do experimento. • Terapia prévia: ○ Qualquer tratamento prévio com fármacos derivados de MMAE. ○ Recebeu radiação para-aórtica prévia. ○ Radioterapia prévia (com a exceção de radiação para-aórtica) dentro de 2 semanas (14 dias) de início de tratamento do experimento. Indivíduos devem ter se recuperado de todas as toxidades relacionadas à radiação, não precisam de corticosteroides, e não tiveram pneumonite por radiação. Uma depuração de 1 semana é permitida para radiação paliativa (≤2 semanas de radioterapia) para doença não relacionada a sistema nervoso central (SNC).. ○ Recebeu terapia anticâncer sistêmica anterior, incluindo agentes de investigação dentro de 4 semanas (28 dias) antes da primeira dose de tratamento do experimento. • Cirurgia/procedimentos: cirurgia de porte grande dentro de 4 semanas (28 dias) ou cirurgia de porte pequeno dentro de 7 dias antes da primeira dose de tratamento do experimento. Indivíduos devem ter se recuperado adequadamente da toxidade e/ou complicações da intervenção antes do início do tratamento do experimento. Indivíduos que planejaram cirurgias de porte grande durante o período de tratamento também devem ser excluídos do experimento.

	• Outros: Condição médica significativa, descontrolada; infecção viral, bacteriana ou fúngica ativa clinicamente significativa necessitando de tratamento IV ou oral (PO) com terapia antimicrobiana terminando em menos do que 7 dias antes da administração do primeiro tratamento do experimento; • Tem intolerância a tisotumab vedotina ou seus excipientes e hipersensibilidade grave à carboplatina. • Tem um histórico ou evidência atual de qualquer condição, terapia, ou anormalidade laboratorial que pode confundir os resultados do experimento, interferir com a participação do indivíduo durante a duração total do experimento, ou não é do melhor interesse do indivíduo participar, na opinião do investigador do tratamento. • Tem distúrbios psiquiátricos conhecidos ou de abuso de substâncias que interfeririam com a cooperação com os requisitos do experimento. • Uma mulher classificada como WOCBP que tem um teste de gravidez positivo (por exemplo, dentro de 72 horas) antes do tratamento. Se o teste de urina for positivo ou não pode ser confirmado como negativo, um teste de gravidez sorológico será necessário. Indivíduos que estão na pós-menopausa ou permanentemente esterilizados podem ser considerados como não sendo um reprodutor em potencial.

[00522] Carboplatina é provida como uma solução para infusão intravenosa. Ela é entregue como uma infusão de 1 hora a uma dosagem de AUC 5 mg/mL por minuto. A dosagem calculada para carboplatina será com base na taxa de filtração glomerular de um indivíduo (GFR em mL/min) e área alvo sob a curva de concentração versus tempo (AUC em mg/mL min) por Calvert. GFR pode ser estimada pela liberação calculada de creatinina ou com base nos padrões institucionais locais. Indivíduos que têm mudança de peso $\geq 10\%$ da linha de base ou que experimentam toxidade renal CTCAE $\geq$ grau 2 (creatinina no soro $> 1{,}5 \times$ ULN) necessitam de um novo cálculo da dose de carboplatina para ciclos subsequentes. Indivíduos devem receber pré-medicação para carboplatina de acordo com o padrão institucional de cuidado. Administração de tisotumab vedotina por infusão intravenosa começa pelo menos 30 minutos após a administração de carboplatina. Frascos liofilizados contendo 40 mg de tisotumab vedotina são armazenados em um refrigerador a 2°C a 8°C. Tisotumab vedotina é reconstituído em 4 ml de água levando a uma solução reconstituída compreendendo 10 mg/mL de tisotumab vedotina, 30 mM de histidina, 88 mM de sacarose, e 165 mM de D-manitol. A solução reconstituída de conjugados fármaco-anticorpo tem um pH de 6,0. O tisotumab vedotina reconstituído é diluído em uma bolsa de infusão de 100 mL com NaCl a 0,9% de acordo com a dose calculada para o indivíduo. Infusão intravenosa é terminada em até 24 horas após o frasco de tisotumab

vedotina ter sido reconstituído. Um filtro em linha de 0,2 µm é usado para a infusão intravenosa. Todo o volume de 100 mL da bolsa de infusão preparada é administrado. Nenhum volume morto é provido.

[00523] Objetivos e as conclusões são descritos em Tabela 2. Indivíduos são tratados até progressão da doença, toxidade, ou retirada de consentimento. Imagens são obtidas a cada 6 semanas por 32 semanas e, então, a cada 12 semanas despois disso, calculado a partir da data a primeira dose. A formação de imagens no experimento é continuada até que o indivíduo experimente progressão de doença radiográfica, comece uma nova terapia anticâncer, retire o consentimento ou o indivíduo morra. A resposta do tumor é analisada em três pontos no tempo; avaliação de futilidade, avaliação de eficácia precoce, e avaliação de eficácia primária, respectivamente.

Tabela 2. Objetivos e conclusões

OBJETIVOS	CONCLUSÕES
Primários	
• Avaliar eficácia anti-tumor de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina.	• Taxa de Resposta Objetiva (ORR) como determinado por Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.
Secundários	
• Avaliar a segurança e tolerabilidade de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina.	• Frequência, duração, e gravidade de eventos adversos (AEs) e avaliação de parâmetros laboratoriais de segurança.
• Avaliar durabilidade de tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina.	• Duração de Resposta (DOR) de acordo com RECIST v1.1. • Tempo para Resposta (TTR) de acordo com RECIST v1.1.
• Avaliar resposta clínica com tisotumab sozinho ou em combinação com carboplatina.	• Sobrevivência livre de progressão (PFS) de acordo com RECIST v 1.1. Sobrevivência Total (OS).
• Avaliar a farmacocinética (PK) e imunogenicidade de tisotumab vedotina sozinha e em combinação com carboplatina.	• TPK e anticorpos anti-fármaco (ADA) associados à tisotumab vedotina sozinha e em combinação com carboplatina.
Exploratórios	
• Explorar a relação entre biomarcadores e resposta clínica. • Avaliar o potencial de biomarcadores farmacodinâmicos.	• TF em biópsias de tumor, TF circulante, análises proteômicas e assinaturas genômicas. • Fator de tecido circulante (TF) e análises proteômicas.

[00524] Para indivíduos que não toleram o esquema de dosagem especificado pelo protocolo, reduções de dose são permitidas para tisotumab vedotina a fim de permitir que o indivíduo continue o tratamento com

tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina (Tabela 3). A dose de carboplatina também pode ser reduzida (Tabela 4).

Tabela 3. Esquema de redução de dose de tisotumab vedotina

Dose Atual de Tisotumab Vedotina	Dose Reduzida de Tisotumab Vedotina
2,0 mg/kg	1,3 mg/kg
1,3 mg/kg	0,9 mg/kg*

* Não mais do que 2 reduções de dose de tisotumab vedotina serão permitidas. Se um AE ocorrer novamente após a segunda redução de dose de tisotumab vedotina, então, o indivíduo deve ser permanentemente descontinuado do tratamento do experimento.

Tabela 4. Esquema de redução de dose de carboplatina

Dose Atual de Carboplatina	Dose Reduzida de Carboplatina
AUC 5	AUC 4*

* O indivíduo deve ser descontinuado de carboplatina se um (S)AE relacionado à carboplatina ocorrer novamente e não resolve para ≤ grau 1 após o tratamento ser mantido por mais do que 12 semanas. Reduções de dose abaixo de AUC 4 não são permitidas.

[00525] Três eventos adversos de especial interesse foram identificados durante o tratamento com tisotumab vedotina sozinha em um ensaio prévio: 1) eventos adversos oculares; 2) eventos adversos de neuropatia periférica; e 3) eventos adversos de sangramento.

[00526] Para AEs oculares: AEs e conjuntivite grau 1-2 foram relatados frequentemente em relação ao tratamento com tisotumab vedotina. Implementação de um plano de mitigação amplo e medidas preventivas reduziu substancialmente tanto a frequência como a gravidade de eventos adversos oculares. No presente experimento, a fim de evitar AEs oculares, todos os indivíduos em ambos dos grupos de tratamento (*isto é*, tisotumab vedotina sozinha ou em combinação com carboplatina) devem aceitar as seguintes diretrizes de pré-medicação ocular: 1) uso de colírios lubrificantes sem conservante durante toda a fase de tratamento do experimento (isto é, da primeira dose de tisotumab vedotina até a visita de acompanhamento de segurança). Colírios lubrificantes devem ser administrados de acordo com a informação de prescrição do produto; 2) é recomendado não usar lentes de contato enquanto sendo tratado com tisotumab vedotina desde a primeira dose até uma visita de acompanhamento de segurança; 3) uso de chumaços de resfriamento ocular com base em refrigerador durante infusão, por exemplo, máscara ocular THERA PEARL ou similar, a ser aplicada imediatamente

antes da infusão de acordo com as instruções providas com as almofadas de resfriamento ocular; 4) administração de vasoconstrictor ocular local antes da infusão (colírio de tartarato de brimonidina a 0,2% ou similar, 3 gotas em cada olho imediatamente antes do início da infusão; caso contrário, deve ser usado de acordo com a informação de prescrição do produto). Se o indivíduo não tolera vasoconstritores oculares devido a reações adversas o tratamento continuado com estes pode ser parado; e 5) aplicação de colírios esteroides (colírio de dexametasona a 0,1% ou equivalente) durante os primeiros 3 dias de cada ciclo de tratamento (*isto é*, a primeira gota deve ser dada antes do início da infusão de tisotumab vedotina; continuar o tratamento por 72 horas depois disso). Colírios esteroides devem ser administrados como 1 gota em cada olho, 3 vezes ao dia, por 3 dias, ou usados de acordo com a informação de prescrição do produto. As diretrizes para AEs oculares são mostradas em Tabela 5.

Tabela 5. Diretrizes de modificação de dose e de gerenciamento de toxidade para eventos adversos oculares.

Evento Adverso e Grau de Toxidade (CTCAE v4.0)	**Ação Tomada com Tisotumab Vedotina**	**Ação Tomada com Carboplatina**	**Diretrizes para Tratamento Prescrito pelo Oftalmologista**
Conjuntivite			
Conjuntivite grau 1	Manter a dosagem até o evento ser gerenciado de modo eficaz. Continuar com tisotumab vedotina no mesmo nível de dose.	Continuar.	Oftalmologista local deve prescrever dosagem frequente de colírios esteroides tópicos sem conservante.
Conjuntivite grau 2 1ª ocorrência	Manter dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar com tisotumab vedotina no mesmo nível de dosagem.	Continuar.	Oftalmologista local deve prescrever dosagem frequente (a cada duas horas) de colírios esteroides tópicos sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservantes tal como cloranfenicol até que o oftalmologista local considere necessário.
Conjuntivite grau 2 2ª ocorrência	Manter a dose de tisotumab vedotina: - Se o evento melhorou para linha de base em até 6 semanas (calculado da data de início do 2º evento de grau 2), reduzir a próxima dose de tisotumab vedotina de acordo com Tabela 3. - Se o evento não melhorar para linha de base ≤ grau 1 em até 6 semanas (calculado a partir do início do 2º evento de grau 2), descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	

Conjuntivite grau 2 3ª ocorrência	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	
Conjuntivite ≥ grau 3	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	
Queratite			
Queratite grau 1 ou 2 1ª ocorrência	Manter tisotumab vedotina até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Reduzir tisotumab vedotina de acordo com Tabela 3.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	Oftalmologista local deve prescrever dosagem frequente (a cada duas horas) de colírios esteroides tópicos sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservantes tal como cloranfenicol até que o oftalmologista local considere necessário.
Queratite ≤ grau 2 2ª ocorrência	Manter tisotumab vedotina até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Reduzir tisotumab vedotina novamente de acordo com Tabela 3.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	
Queratite ≤ grau 2 3ª ocorrência	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina. Contatar o responsável para discutir a continuação de carboplatina sozinha.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	
Queratite ≥ grau 3	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina. Contatar o responsável para discutir a continuação de carboplatina sozinha.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1.	
Ulceração conjuntival e descobertas oftalmológicas de manchas fluorescentes devem ser manipuladas como abaixo			
Qualquer grau 1ª ocorrência	Manter tisotumab vedotina até que o evento seja gerenciado de modo eficaz. Reduzir tisotumab vedotina de acordo com Tabela 3.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1.	O oftalmologista local deve prescrever dosagem frequente (a cada duas horas) de colírios esteroides tópicos sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservantes tal como cloranfenicol até que o oftalmologista local considere necessário.
Qualquer grau ≥ 2ª ocorrência	Se os sintomas não se estabilizam/melhoram após redução da dose, o indivíduo deve descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1.	
Simbléfaro deve ser manipulado como abaixo			
Qualquer grau	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina. Contatar o responsável para discutir a continuação de carboplatina sozinha.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1.	Consultar o oftalmologista local imediatamente.
Quaisquer outras toxidades oculares			
Todas as outras toxidades oculares grau 1	Manter a dosagem até que evento seja controlado de modo eficaz. Continuar tisotumab vedotina no mesmo nível de dosagem.	Continuar.	Oftalmologista local deve prescrever dosagem frequente (a cada duas horas) de

as outras toxidades oculares grau 2 1ª ocorrência	Manter tisotumab vedotina até que o evento seja controlado de modo eficaz. Reduzir tisotumab vedotina de acordo com Tabela 3.	Continuar.	colírios esteroides tópicos sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservantes tal como cloranfenicol até que o oftalmologista local considere necessário.
Todas as outras toxidades oculares grau 2 2ª ocorrência	Manter a dose de tisotumab vedotina: - Se o evento melhorou para linha de base em até 6 semanas, reduzir a próxima dose de tisotumab vedotina de acordo com Tabela 3. - Se o evento não melhorou para linha de base em até 6 semanas, descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	
Todas as outras toxidades oculares grau 2 3ª ocorrência	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	Consultar o oftalmologista local imediatamente.
Todas as outras toxidades oculares ≥ grau 3	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Continuar carboplatina no mesmo nível de dosagem.	

[00527] Para AEs e neuropatia periférica (incluindo, neuropatia periférica; neuropatia periférica sensorial; neuropatia motora periférica; polineuropatia): Neuropatia periférica é uma reação adversa bem conhecida ao tratamento com quimioterapias à base de platina e taxano, assim como ADCs à base de MMAE e é relatada em aproximadamente 35% dos indivíduos que receberam tratamento com tisotumab vedotina. A maioria dos casos relatados são grau 1-2; no entanto, neuropatia periférica é a causa principal de descontinuação permanente do tratamento com tisotumab vedotina. As diretrizes para AEs ou neuropatia periférica são mostradas em Tabela 6.

[00528] Para AEs de sangramento: Eventos de sangramento são considerados de interesse especial devido ao modo de ação de tisotumab vedotina. Epistaxe é o AE mais comum relatado, no entanto, quase todos os casos são grau 1. Além disso, perturbações clinicamente relevantes no tempo de tromboplastina parcial (aPTT) ou tempo de protrombina (PT) não foram observadas. Diretrizes para modificação de dose e gerenciamento de toxidade

estão em vigor (Tabela 6).

[00529] Eventos adversos (AEs) tais como sangramento aumentado, hemorragia, enzimas do fígado elevadas, mucosite, neutropenia, e neuropatia periférica podem estar associadas à administração de tisotumab vedotina. Contagem de plaquetas diminuída, neutropenia, vômito, e neuropatia podem estar associadas à administração de carboplatina. Diretrizes de modificação e gerenciamento de toxidade para AEs associados à combinação de tratamento de tisotumab vedotina e carboplatina são providas, tal como sangramento, anormalidades da função hepática, mucosite e neuropatia (Tabela 6) e para trombocitopenia, neutropenia, vômito (Tabela 7).

Tabela 6. Diretrizes de modificação e gerenciamento de toxicidade para AEs (sangramento, anormalidades de função hepática, mucosite e neuropatia) associadas à carboplatina em combinação com grupo de tratamento com tisotumab vedotina

AE (CTCAE v4.0)	**Ação tomada com Tisotumab Vedotina**	**Ação tomada com Carboplatina**
Eventos de Sangramento		
• Controlar os sinais vitais e assegurar estabilização do indivíduo de acordo com padrões locais. • Avaliação imediata para identificar a etiologia subjacente do evento de sangramento. O controle deve ser ditado finalmente pelo diagnóstico subjacente. • Controlar a coagulação laboratorial e parâmetros hematológicos incluindo PT, aPTT, fibrinogênio, plaquetas, INR e hemoglobina o mais cedo possível.		
Todos os Indivíduos		
Qualquer grau de hemorragia pulmonar ou SNC ≥ grau 2	Descontinuar permanentemente tratamento com tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento seja resolvido para ≤ grau 1 E plaquetas estejam dentro da faixa normal.
Indivíduos que <u>não</u> estão em terapia anticoagulação		
<u>1ª ocorrência</u> Hemorragia (outros)[1] ≥ grau 3	Manter dosagem até que: a) Sangramento ter sido resolvido. b) Nível de hemoglobina no sangue esteja estável. c) Não existir diátese hemorrágica que possa aumentar o risco de continuar a terapia. d) Não existir condição anatômica ou patológica que possa aumentar o risco de recorrência de hemorragia. Quando os critérios acima são satisfeitos o indivíduo pode retomar o tratamento com tisotumab vedotina na mesma dose como a anterior ao evento.	Suspender até que o evento seja resolvido para ≤ grau 1 E plaquetas estejam dentro da faixa normal.
<u>≥ 2ª ocorrência</u> Hemorragia (outros)[1] ≥ grau 3	Contatar o responsável a fim de discutir se o indivíduo pode continuar ou deve descontinuar permanentemente o tratamento com tisotumab vedotina.	Contatar o responsável para determinar se carboplatina sozinha pode ser continuada.
Indivíduos em terapia anticoagulação		

AE (CTCAE v4.0)	Ação tomada com Tisotumab Vedotina	Ação tomada com Carboplatina
INR > 3,0	Indivíduos sob anticoagulação terapêutica cujo INR é > 3,0 antes da infusão de tisotumab vedotina devem manter tisotumab vedotina até que o INR seja ≤ 3,0. Indivíduos podem retomar a administração de tisotumab vedotina imediatamente após o INR ser ≤ 3,0. Considerar seriamente manter a anticoagulação até que os parâmetros acima sejam satisfeitos.	Nenhum.
Hemorragia (outros)[1] ≥ grau 3	Manter terapia anticoagulação. Contatar o responsável a fim de discutir se o indivíduo pode continuar ou deve descontinuar permanentemente o tratamento com tisotumab vedotina.	Contatar o responsável para determinar se carboplatina sozinha pode ser continuada.
Parâmetros hepáticos elevados (AST, ALT, ou bilirubina)		
≥ Grau 3	Contatar o responsável antes da administração da próxima dose para discutir se tisotumab vedotina deve ser reduzido, retardado, ou descontinuado permanentemente.	Suspender até que o evento **se** resolva para grau 0 ou 1.
Mucosite		
Grau 3	Manter tisotumab vedotina até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 2. Tratar de acordo com prática local.	Nenhum
≥ Grau 4	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Suspender até que o evento **se** resolva para grau 0 ou 1. Contatar o responsável para discutir a continuação de carboplatina sozinha.
Neuropatia periférica (incluindo termos preferidos como: neuropatia periférica; neuropatia periférica sensorial; neuropatia periférica motora; polineuropatia)		
Grau 2 e 3 Inicial ou agravamento de condição pré-existente	Manter tisotumab vedotina até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Reduzir a próxima dose de acordo com Tabela 3	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Reduzir a próxima dose de acordo com Tabela 4.
≥ Grau 4	Descontinuar permanentemente tisotumab vedotina.	Descontinuar permanentemente carboplatina.

INR = Razão internacional normalizada

[1]Qualquer outra hemorragia com a exceção de hemorragia luminar ou do SNC.

Tabela 7. Diretrizes de modificação de dose e gerenciamento de toxicidade para AEs (trombocitopenia, neutropenia, vômito) associados à carboplatina em combinação com o grupo de tratamento com tisotumab vedotina

AE (CTCAE v4.0)	Grau de toxidade (CTCAE v4.0)	Ação tomada para tisotumab vedotina	Ação tomada para carboplatina	Cuidados de Suporte
Hematológico				
Contagem Plaquetas Diminuída	Grau 3 a 4 1ª ocorrência	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Retomar o mesmo DL.	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Reduzir a próxima dose em 1 DL de acordo com Tabela 4.	Transfusão de plaquetas pode ser usada de acordo com Padrões Institucionais.
	Grau 3 a 4 2ª ocorrência	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Retomar o mesmo DL.	Descontinuar.	

AE (CTCAE v4.0)	Grau de toxidade (CTCAE v4.0)	Ação tomada para tisotumab vedotina	Ação tomada para carboplatina	Cuidados de Suporte
Neutropenia	Grau 3 a 4 1ª ocorrência	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Retomar o mesmo DL.	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Reduzir a próxima dose em 1 DL de acordo com Tabela 4.	Administrar fatores de administração de colônia de acordo com Padrões Institucionais.
	Grau 3 a 4 2ª ocorrência	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Contato com o responsável para discutir reduzir dose ou descontinuar de tisotumab vedotina.	Descontinuar.	
Neutropenia Febril	Grau 3[1]	Manter dosagem até que a febre tenha se resolvido e manter contagem de neutrófilos tenha melhorado para > 500/mm^3. Retomar o mesmo DL.	Manter dosagem até resolver a febre e melhora da contagem de neutrófilo para > 500/mm^3. Reduzir a próxima dose em 1 DL de acordo com Tabela 4.	Administrar corticosteroides (dose inicial de 0,5- 1 mg/kg de prednisona ou equivalente) seguido de redução gradual
	Grau 4	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ grau 1. Contatar o responsável para discutir a redução da dose ou descontinuação de tisotumab vedotina.	Descontinuar.	Administrar corticosteroides (dose inicial de 1-2 mg/kg de prednisona ou equivalente) seguido por redução gradual
Não hematológico				
Vômito	Grau 4	Manter a dosagem até que o evento tenha melhorado para ≤ gr 1. Reduzir em 1 DL de acordo com Tabela 3	Manter a dosagem até que o evento tenha se resolvido. Reduzir a próxima dose em 1 DL de acordo com Tabela 4.	Deve ser considerado seriamente a administração de terapia antiemética profilática de acordo com Padrões Institucionais.

DL = nível de dose; gr = grau

[1]Descontinuar carboplatina quando da recorrência de evento ≥ grau 3. Contatar responsável para redução ou descontinuação da dose de tisotumab vedotina.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar câncer em um indivíduo, o método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo um agente à base de platina e um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose na faixa de cerca de 0,9 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 1,3 mg/kg.

4. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 1,3 mg/kg.

5. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de cerca de 2,0 mg/kg.

6. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado a uma dose de 2,0 mg/kg.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo

fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é administrado uma vez a cada 3 semanas.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado a uma dose entre cerca de AUC=4 e cerca de AUC=6.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado uma dose de cerca de AUC=5.

12. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado uma dose de AUC=5.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 1 semana, cerca de uma vez a cada 2 semanas, cerca de uma vez a cada 3 semanas ou cerca de uma vez a cada 4 semanas.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado cerca de uma vez a cada 3 semanas.

15. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é administrado uma vez a cada 3 semanas.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer de bexiga.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que o câncer é câncer cervical.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

pelo fato de que o indivíduo não é um candidato para terapia curativa.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia exenterativa.

20. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não recebeu terapia sistêmica prévia para o câncer cervical.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 20, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma de célula escamosa.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 21, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical em estágio avançado é um câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4.

24. Método de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical em estágio avançado é câncer cervical metastático.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 24, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo do conjugado anticorpo-fármaco é um

anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao 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.

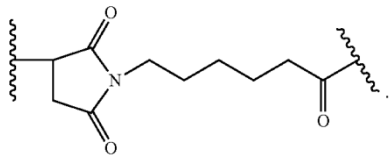
31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF do conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab.

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco compreende adicionalmente um ligante entre o anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a monometil auristatina.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que o ligante é um ligante de peptídeo clivável.

34. Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o ligante de peptídeo clivável tem uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

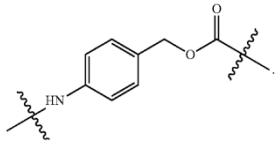
a) MC é:



,

b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

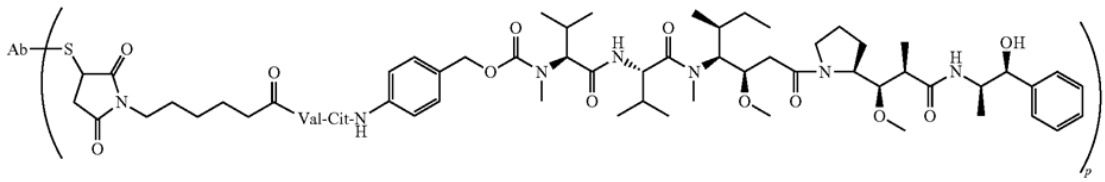
c) PAB é:



.

35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 34, caracterizado pelo fato de que o ligante é fixado aos resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o ligante é fixado a MMAE, em que o conjugado anticorpo-fármaco tem a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

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

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o valor médio de p em uma população dos conjugados anticorpo-fármaco é cerca de 4.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que a via de administração para o conjugado anticorpo-fármaco é intravenosa.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é selecionado a partir do grupo consistindo em carboplatina, cisplatina, oxaliplatina e nedaplatina.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 39, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é carboplatina.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é cisplatina.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, caracterizado pelo fato de que a via de administração para o agente à base de platina é intravenosa.

44. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados sequencialmente.

45. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina e o conjugado anticorpo-fármaco são administrados simultaneamente.

46. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 45, 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 cervical expressam TF.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 46, caracterizado pelo fato de que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina com relação a uma linha de base.

48. Método de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que o um ou mais efeitos terapêuticos é selecionado a partir do grupo consistindo em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa

de resposta objetiva, duração de resposta, tempo até resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, caracterizado pelo fato de que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido por 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% relativo ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes de administração do conjugado anticorpo-fármaco e do agente à base de platina.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, 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%.

51. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, caracterizado pelo fato de que o indivíduo 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 51, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe sobrevivência global 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

53. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, 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 administração do conjugado anticorpo-fármaco e agente à base de platina.

54. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a severidade do um ou mais eventos adversos.

55. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e é administrado adicionalmente com um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a severidade do um ou mais

eventos adversos.

56. Método de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é hemorragia, náusea, alopecia, conjuntivite, ceratite, ulceração conjuntival, mucosite, constipação, apetite diminuído, diarreia, vômitos, neutropenia, neutropenia febril, contagem diminuída de plaquetas, ou sangramento aumentado.

57. Método de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso de tipo 3 ou maior.

58. Método de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é um evento adverso sério.

59. Método de acordo com a reivindicação 54 ou 55, caracterizado pelo fato de que o um ou mais eventos adversos é conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante livre de conservante, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio esteroide.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

61. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado anticorpo-fármaco e um carreador farmacêutico aceitável.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina está em uma composição farmacêutica compreendendo o agente à base de platina e um carreador farmacêutico aceitável.

63. Estojo, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) uma faixa de dosagem de cerca de AUC=4 a cerca de AUC=6 de um agente à base de platina;

(b) uma faixa de dosagem de cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 2,1 mg/kg de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF), em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma; e

(c) instruções para uso do agente à base de platina e do conjugado anticorpo-fármaco, de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62.

64. Estojo de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é carboplatina.

65. Estojo de acordo com a reivindicação 63 ou 64, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é tisotumab vedotina.

66. Conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que o conjugado anticorpo-fármaco é para administração, ou para ser administrado em combinação com um agente à base de platina, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

67. Uso de um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF para a fabricação de um medicamento para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com um agente à base de platina, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da

mesma.

68. Agente à base de platina para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que o agente à base de platina é para administração, ou para ser administrado em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

69. Uso de um agente à base de platina para a fabricação de um medicamento para uso no método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 62, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para uso em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF, em que o conjugado anticorpo-fármaco compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo conjugado a uma monometil auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma.

FIG. 1A

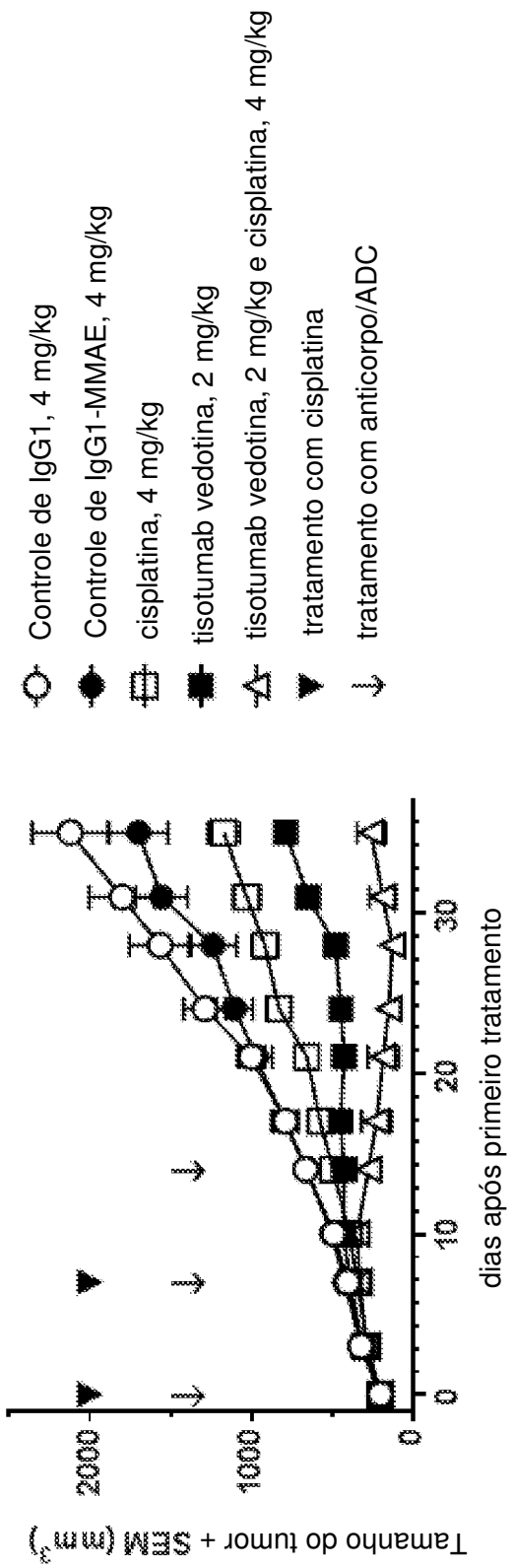
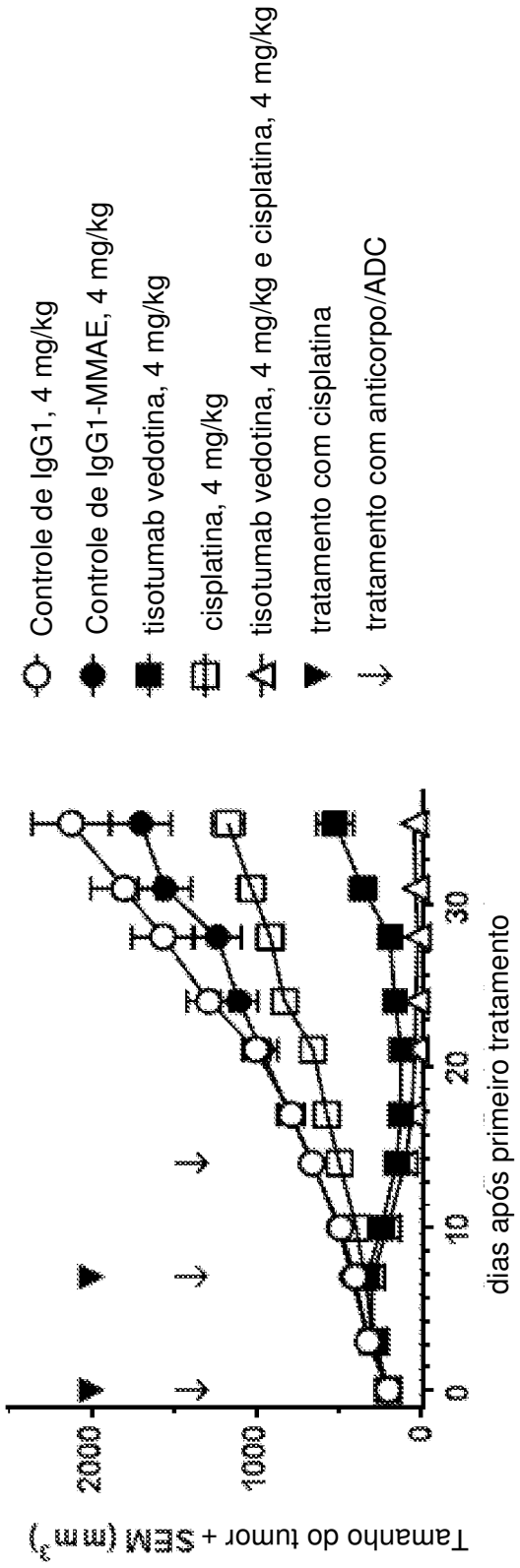

Controle de IgG1, 4 mg/kg
Controle de IgG1-MMAE, 4 mg/kg
cisplatina, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 2 mg/kg
tisotumab vedotina, 2 mg/kg e cisplatina, 4 mg/kg
tratamento com cisplatina
tratamento com anticorpo/ADC
Tamanho do tumor + SEM (mm³)
2000
1000
0
0
10
20
30
dias após primeiro tratamento

FIG. 1B


Controle de IgG1, 4 mg/kg
Controle de IgG1-MMAE, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 4 mg/kg
cisplatina, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 4 mg/kg e cisplatina, 4 mg/kg
tratamento com cisplatina
tratamento com anticorpo/ADC
Tamanho do tumor + SEM (mm³)
2000
1000
0
0
10
20
30
dias após primeiro tratamento

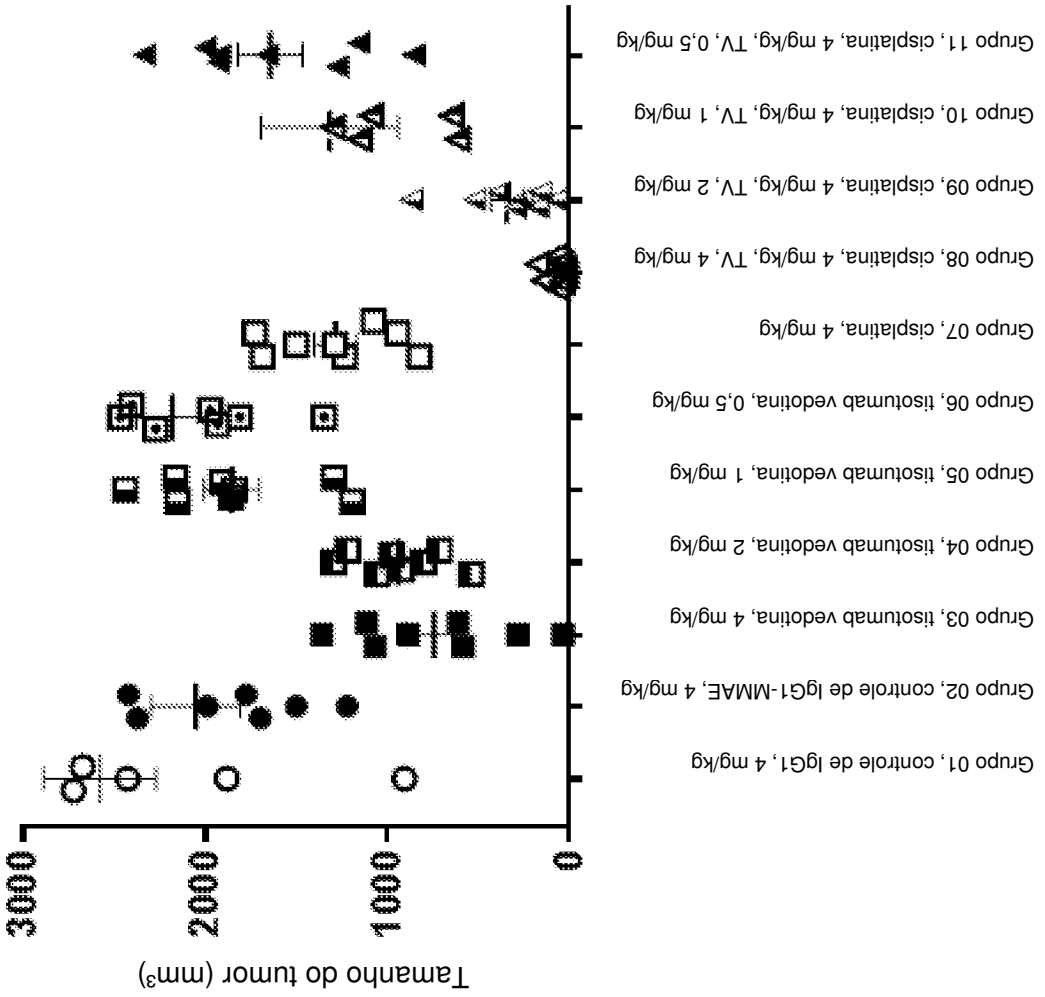
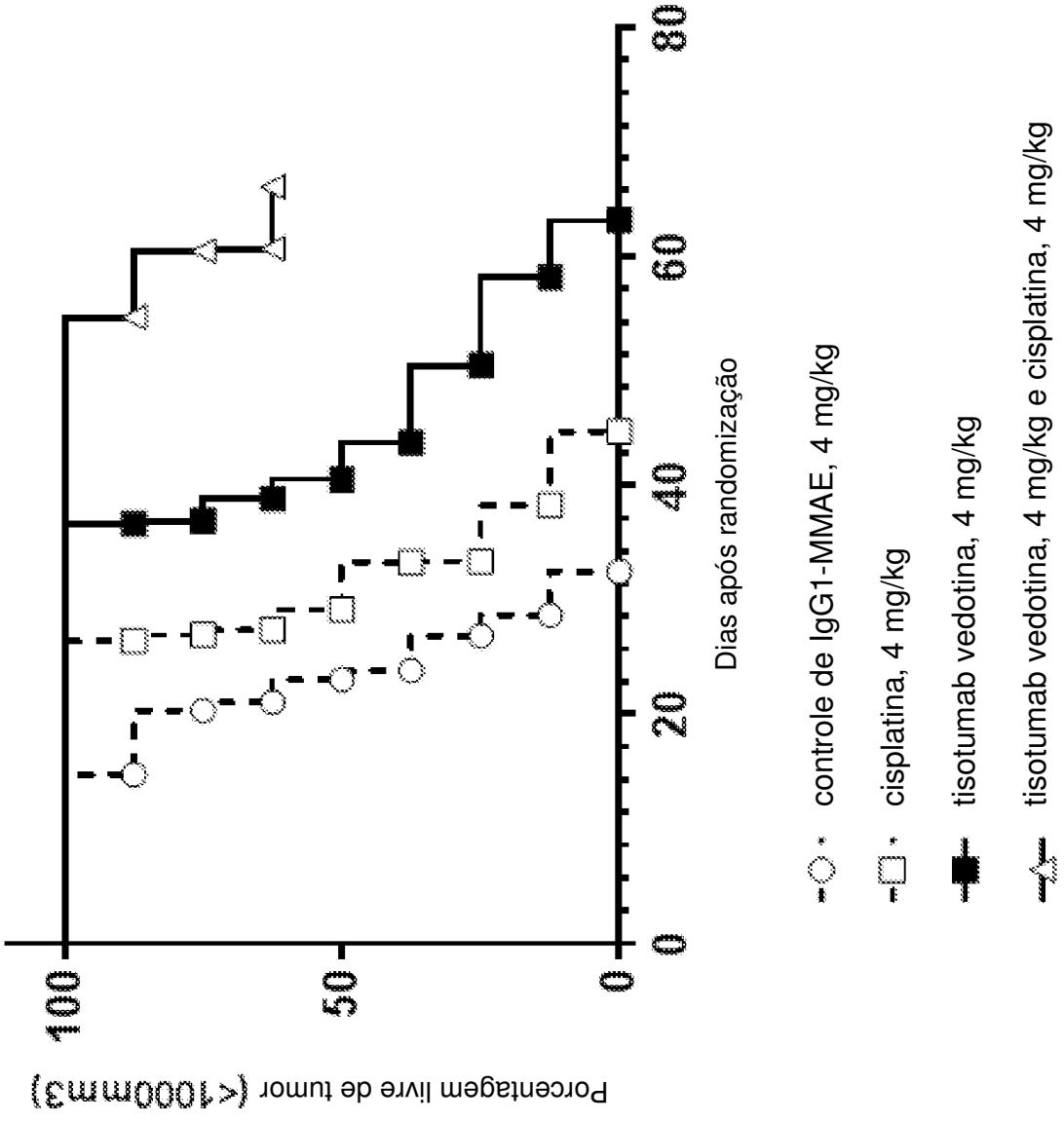

Tamanho do tumor (mm³)
3000
2000
1000
0
Grupo 01, controle de IgG1, 4 mg/kg
Grupo 02, controle de IgG1-MMAE, 4 mg/kg
Grupo 03, tisotumab vedotina, 4 mg/kg
Grupo 04, tisotumab vedotina, 2 mg/kg
Grupo 05, tisotumab vedotina, 1 mg/kg
Grupo 06, tisotumab vedotina, 0,5 mg/kg
Grupo 07, cisplatina, 4 mg/kg
Grupo 08, cisplatina, 4 mg/kg, TV, 4 mg/kg
Grupo 09, cisplatina, 4 mg/kg, TV, 2 mg/kg
Grupo 10, cisplatina, 4 mg/kg, TV, 1 mg/kg
Grupo 11, cisplatina, 4 mg/kg, TV, 0,5 mg/kg

FIG. 1C

FIG. 1D


Porcentagem livre de tumor (<1000mm3)
100
50
0
0
20
40
60
80
Dias após randomização
controle de IgG1-MMAE, 4 mg/kg
cisplatina, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 4 mg/kg e cisplatina, 4 mg/kg

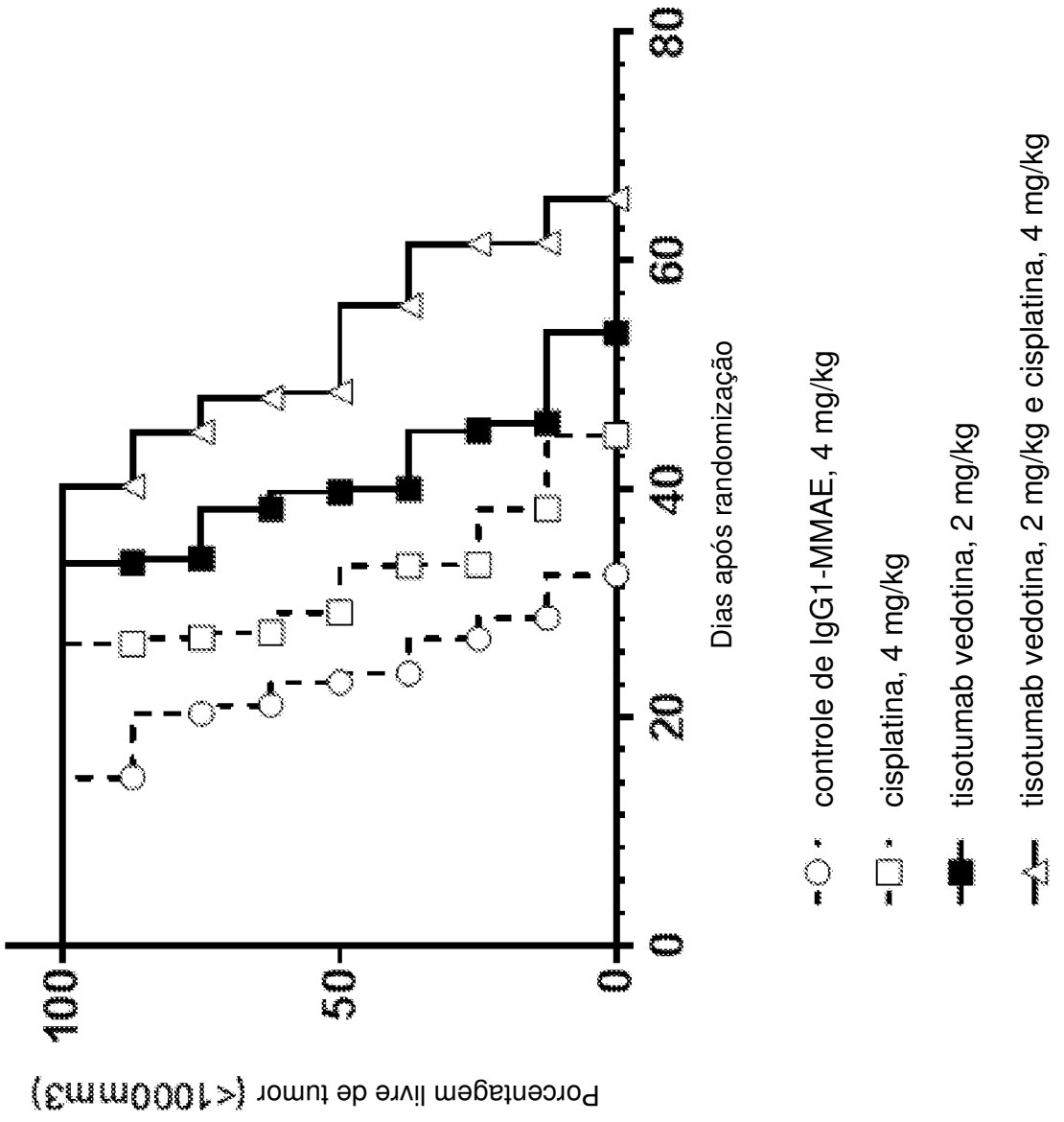
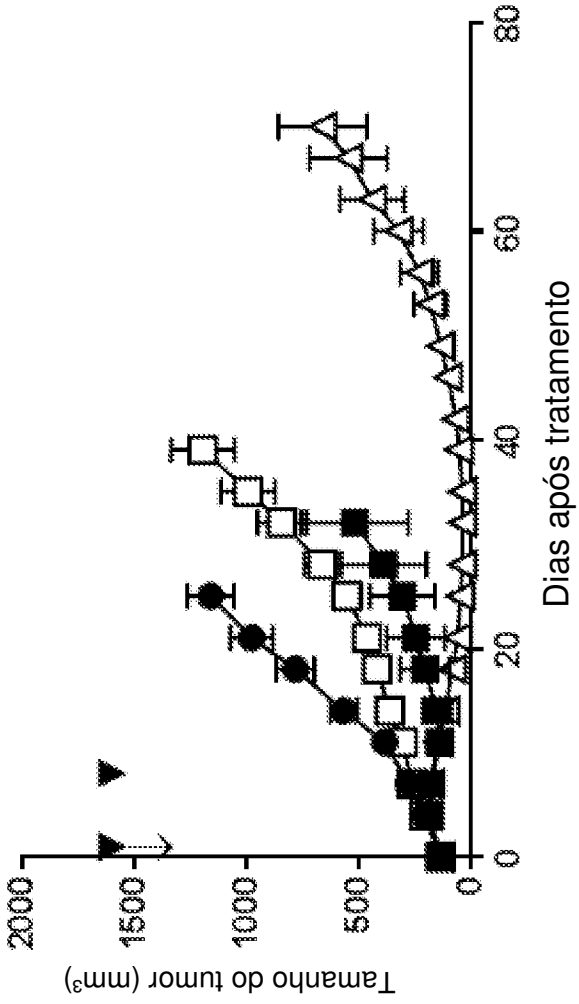

Porcentagem livre de tumor (<1000mm3)
100
50
0
0
20
40
60
80
Dias após randomização
controle de IgG1-MMAE, 4 mg/kg
cisplatina, 4 mg/kg
tisotumab vedotina, 2 mg/kg
tisotumab vedotina, 2 mg/kg e cisplatina, 4 mg/kg

FIG. 1E

FIG. 2A


IgG1-MMAE
Cisplatina
tisotumab vedotina
tisotumab vedotina e cisplatina
tratamento com ADC
tratamento com cisplatina
Tamanho do tumor (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
Dias após tratamento

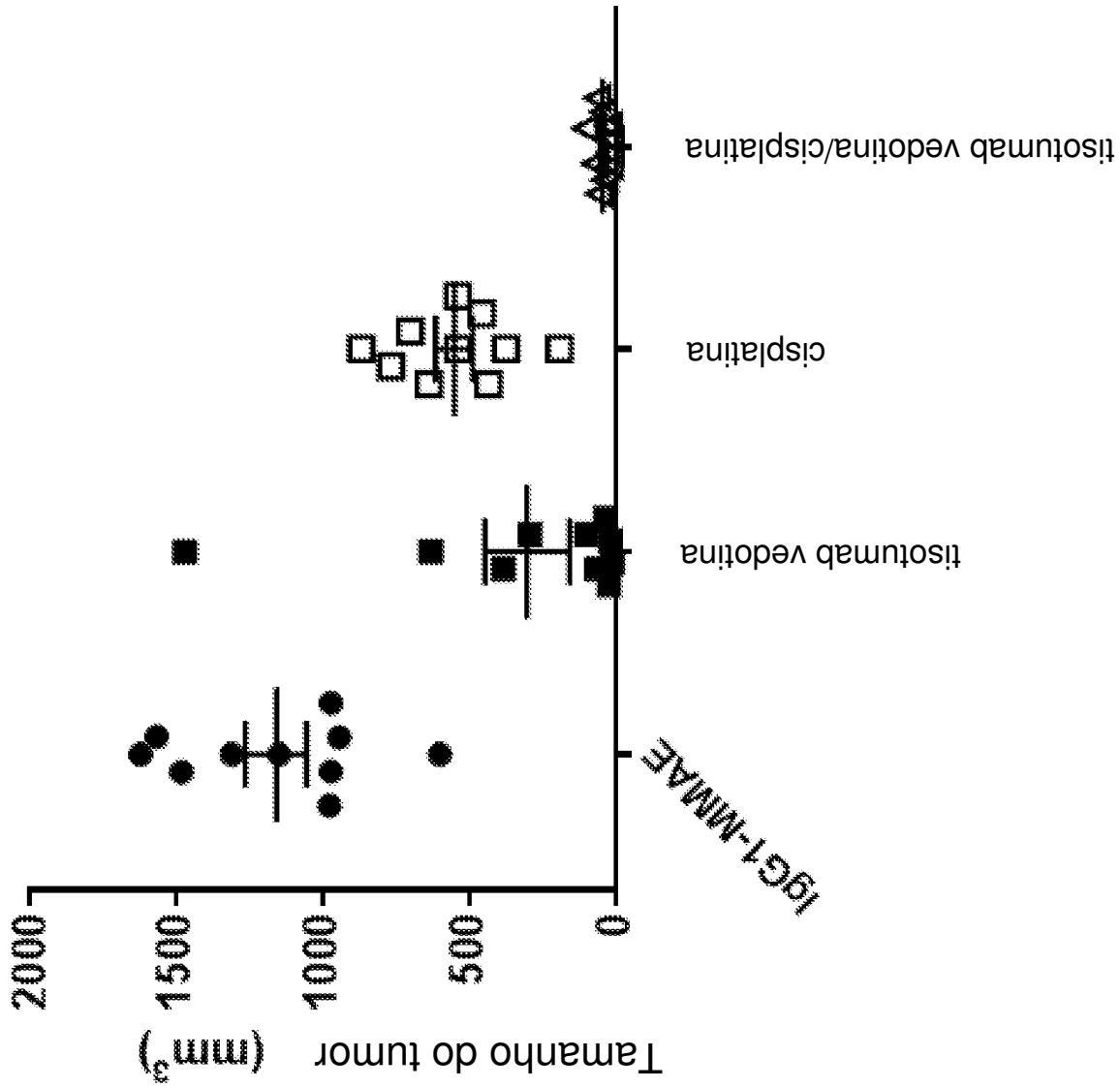

Tamanho do tumor (mm³)
2000
1500
1000
500
0
IgG1-MMAE
tisotumab vedotina
cisplatina
tisotumab vedotina/cisplatina

FIG. 2B

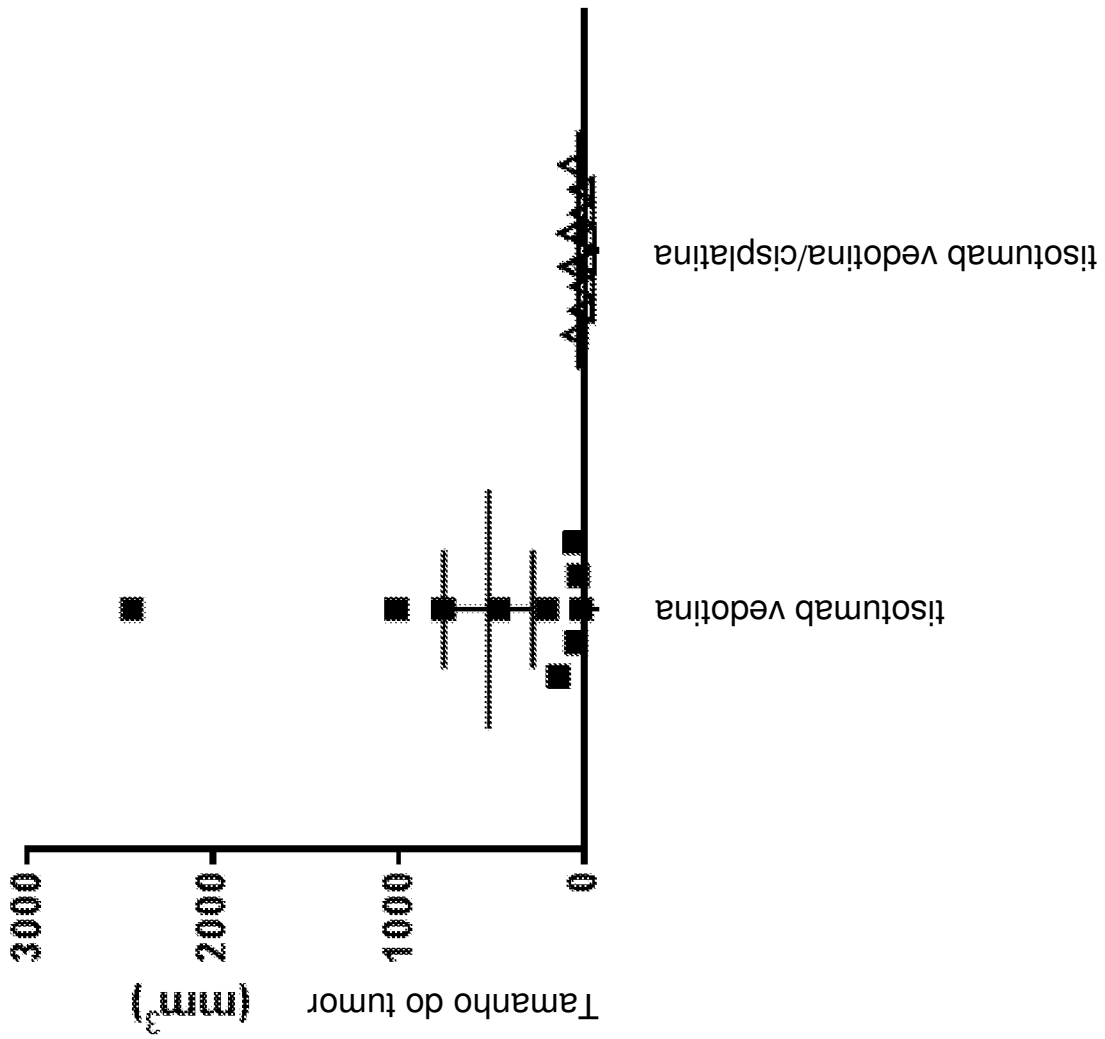

Tamanho do tumor (mm³)
3000
2000
1000
0
tisotumab vedotina
tisotumab vedotina/cisplatina

FIG. 2C

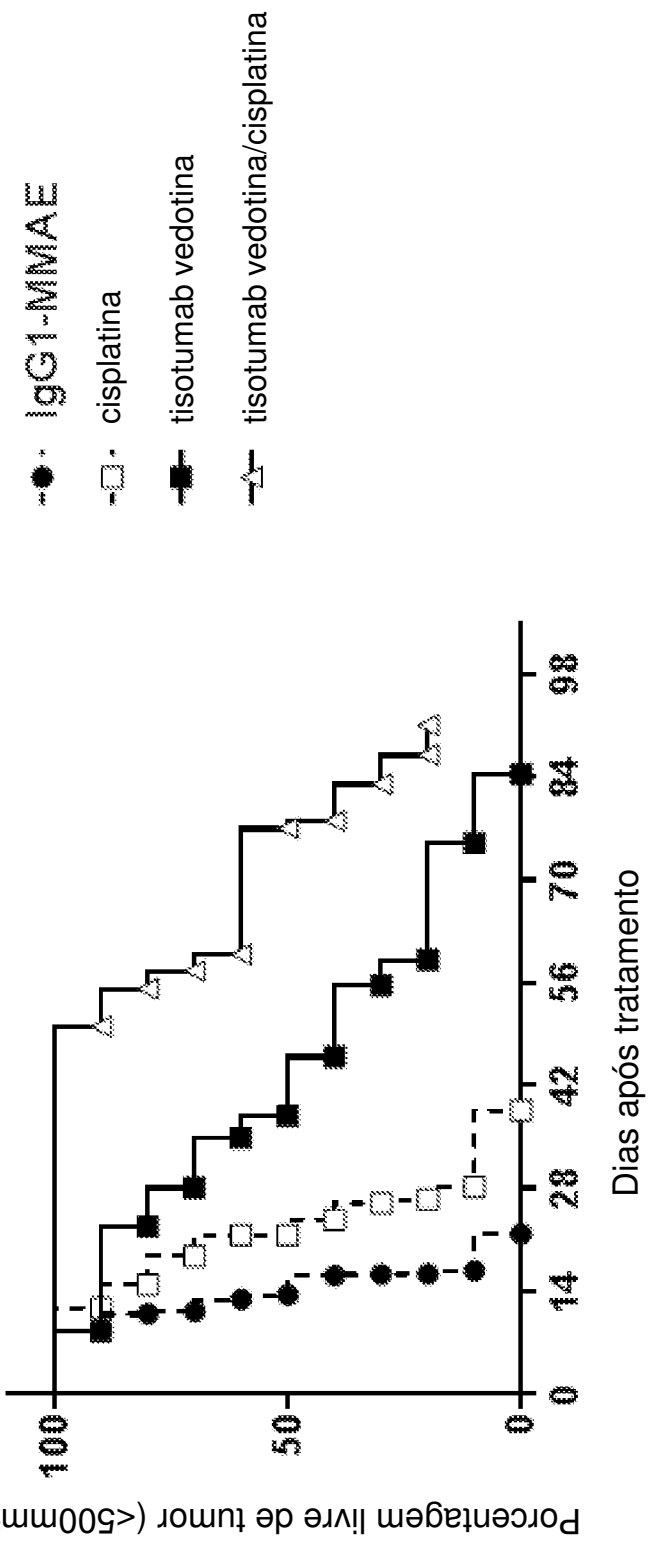

IgG1-MMAE
cisplatina
tisotumab vedotina
tisotumab vedotina/cisplatina
Porcentagem livre de tumor (<500mm³)
100
50
0
0
14
28
42
56
70
84
98
Dias após tratamento

FIG. 2D

FIG. 3A

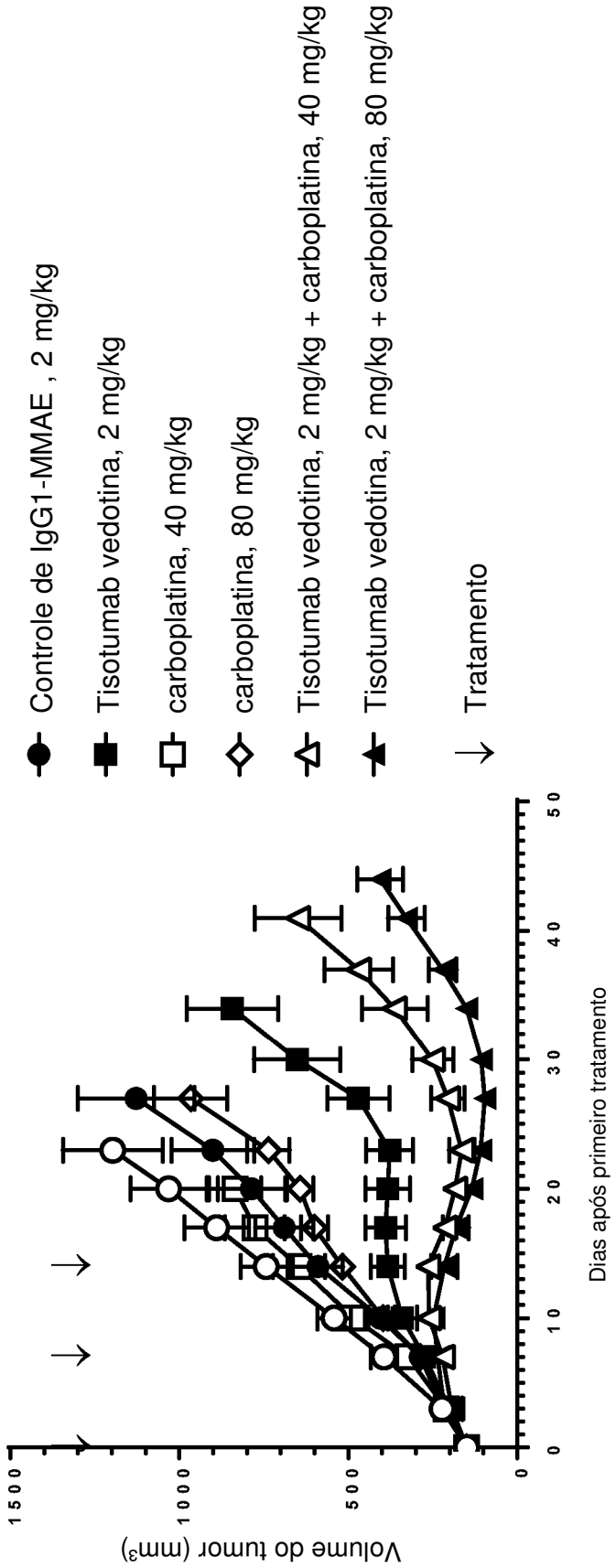
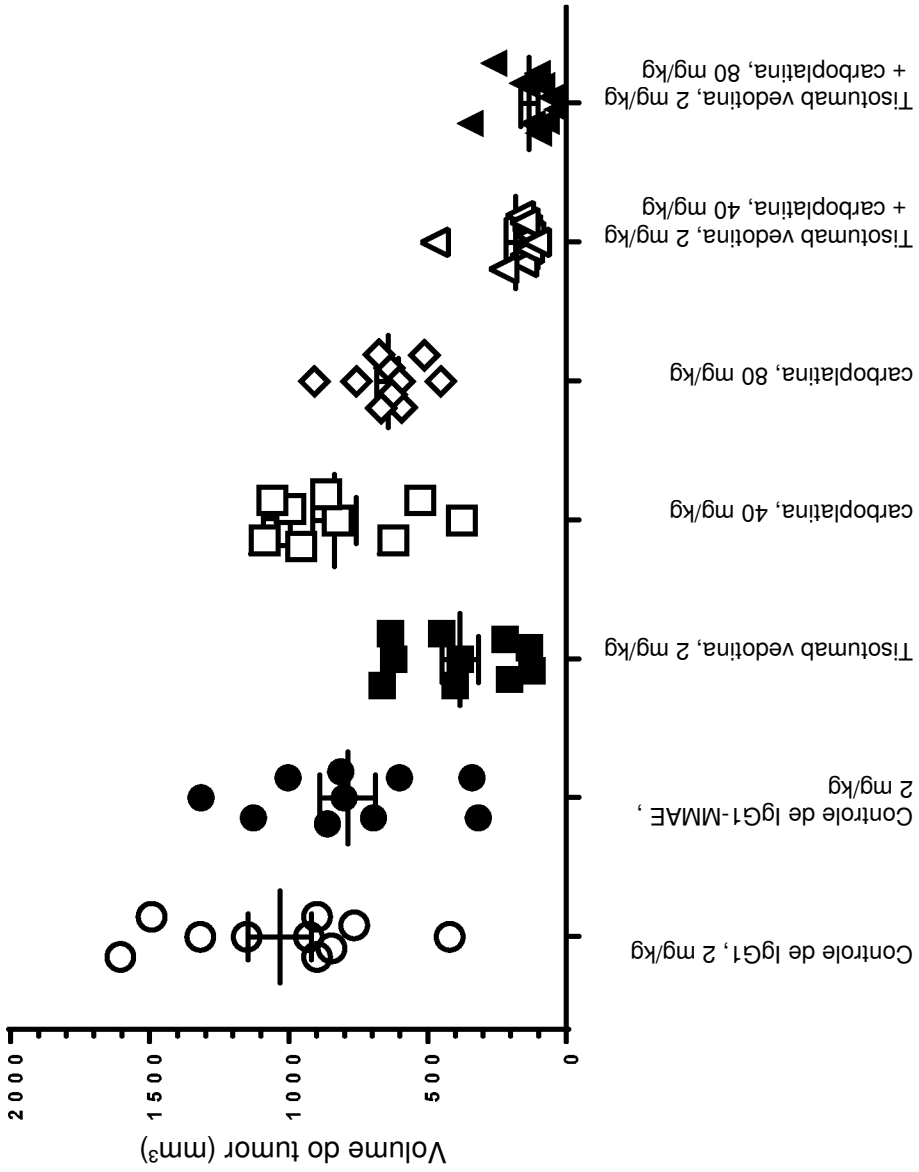

Controle de IgG1, 2 mg/kg
Controle de IgG1-MMAE , 2 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg
carboplatina, 40 mg/kg
carboplatina, 80 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 40 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 80 mg/kg
Tratamento
Volume do tumor (mm³)
0
500
1000
1500
0
10
20
30
40
50
Dias após primeiro tratamento

FIG. 3B


Volume do tumor (mm3)
2000
1500
1000
500
0
Controle de IgG1, 2 mg/kg
Controle de IgG1-MMAE , 2 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg
carboplatina, 40 mg/kg
carboplatina, 80 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 40 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 80 mg/kg

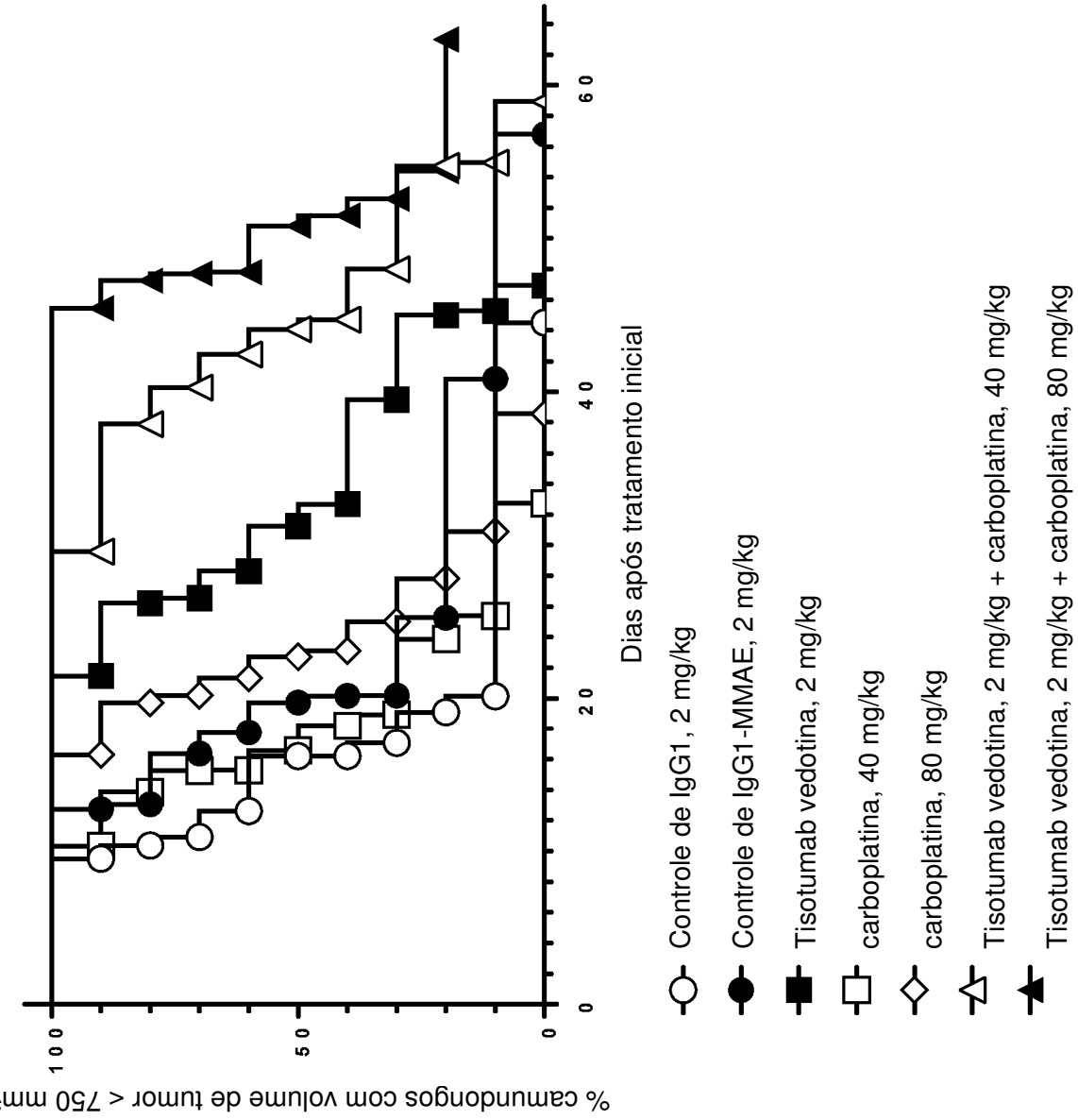

% camundongos com volume de tumor < 750 mm³
100
50
0
0
20
40
60
Dias após tratamento inicial
Controle de IgG1, 2 mg/kg
Controle de IgG1-MMAE, 2 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg
carboplatina, 40 mg/kg
carboplatina, 80 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 40 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 80 mg/kg

FIG. 3C

FIG. 4A

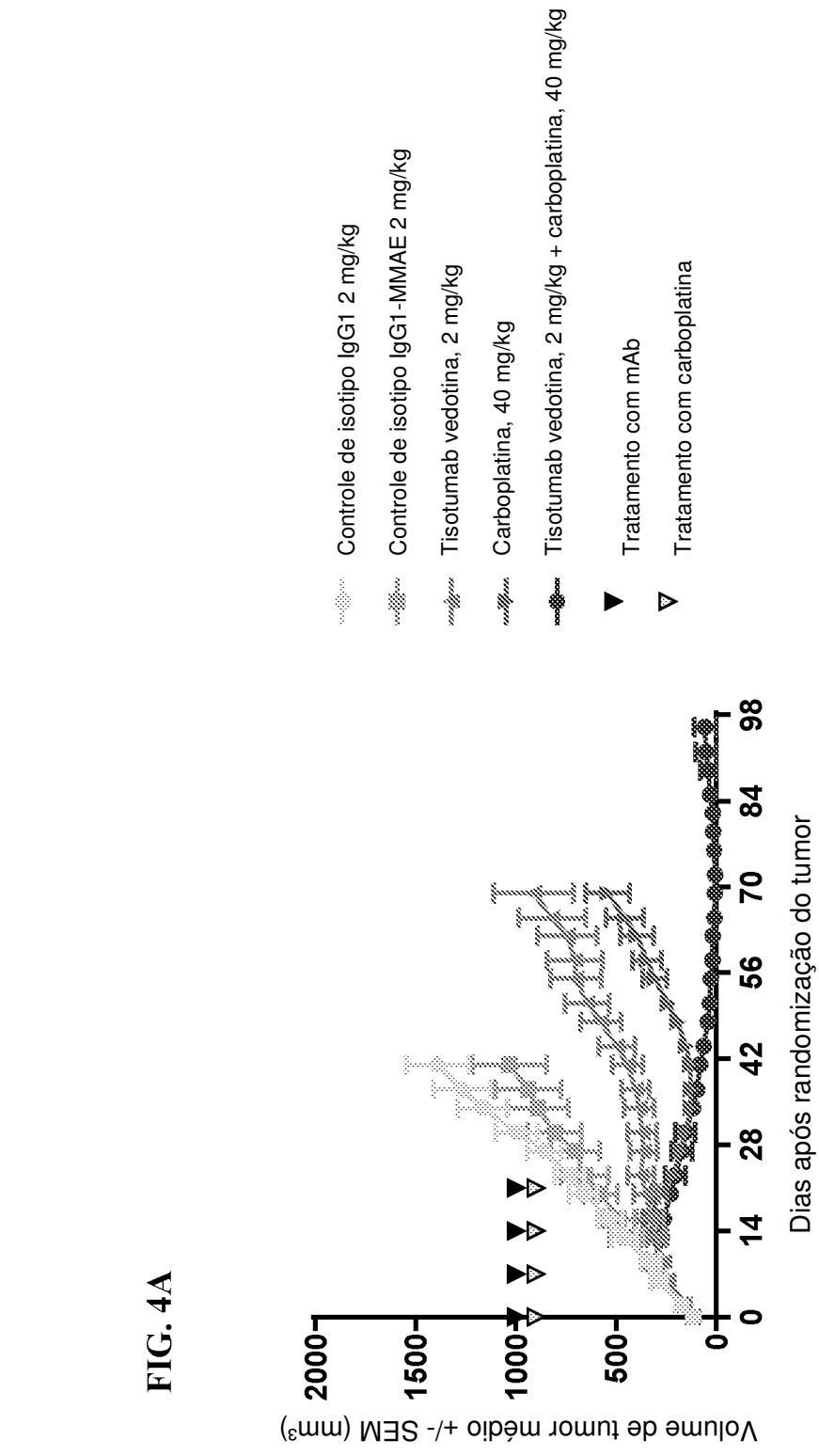
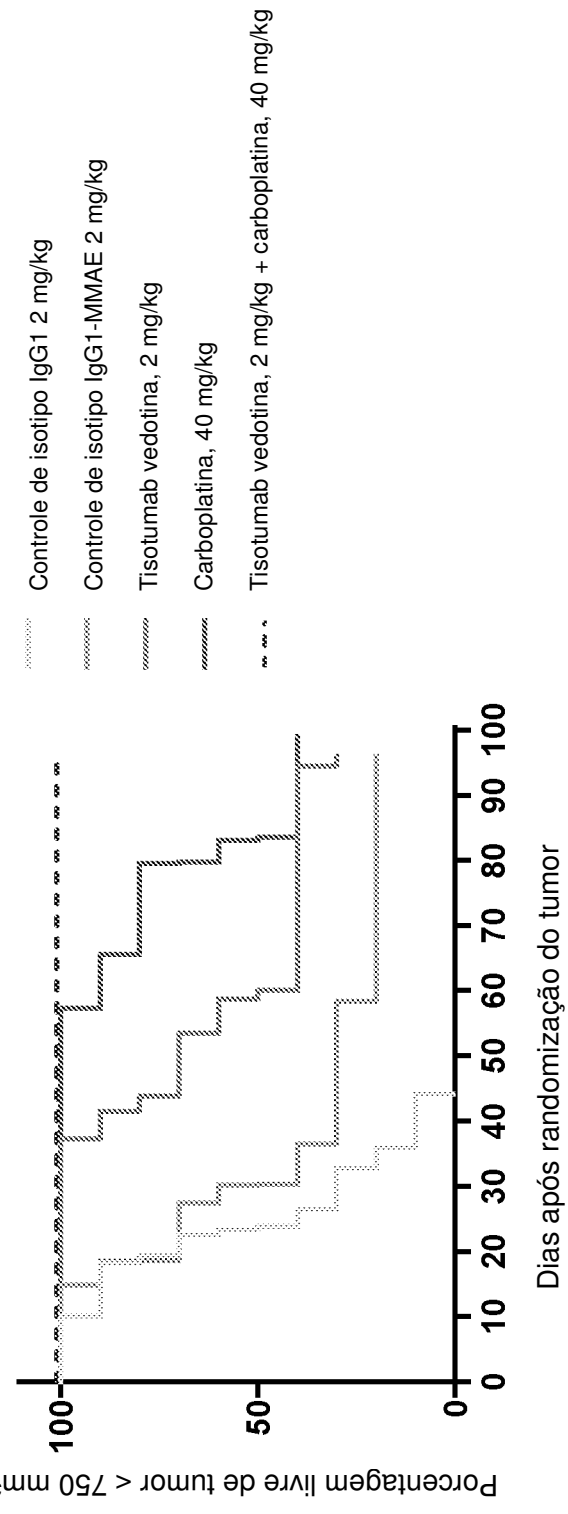

Controle de isotipo IgG1 2 mg/kg
Controle de isotipo IgG1-MMAE 2 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg
Carboplatina, 40 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 40 mg/kg
Tratamento com mAb
Tratamento com carboplatina
Volume de tumor médio +/- SEM (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
14
28
42
56
70
84
98
Dias após randomização do tumor

FIG. 4B


Controle de isotipo IgG1 2 mg/kg
Controle de isotipo IgG1-MMAE 2 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg
Carboplatina, 40 mg/kg
Tisotumab vedotina, 2 mg/kg + carboplatina, 40 mg/kg
Porcentagem livre de tumor < 750 mm³
100
50
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
Dias após randomização do tumor

RESUMO

MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO, ESTOJO, CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO, AGENTE À BASE DE PLATINA, E, USOS DE UM CONJUGADO ANTICORPO-FÁRMACO E DE UM AGENTE À BASE DE PLATINA

A invenção provê um agente à base de platina (por exemplo, carboplatina) em combinação com um conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao fator de tecido (TF) (por exemplo, tisotumab vedotina) e seu uso em métodos para tratar câncer, tal como câncer de bexiga e câncer cervical. A invenção também provê composições e estojos compreendendo o agente à base de platina (por exemplo, carboplatina) e o conjugado anticorpo-fármaco que se liga ao TF (por exemplo, tisotumab vedotina) para uso no tratamento de câncer, tal como câncer de bexiga e câncer cervical.