



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

(21) BR 112020008593-6 A2



(22) Data do Depósito: 01/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 20/10/2020

(54) Título: MÉTODO DE TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL EM UM INDIVÍDUO

(51) Int. Cl.: A61K 47/00; A61K 47/51.

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2017 US 62/580,877.

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

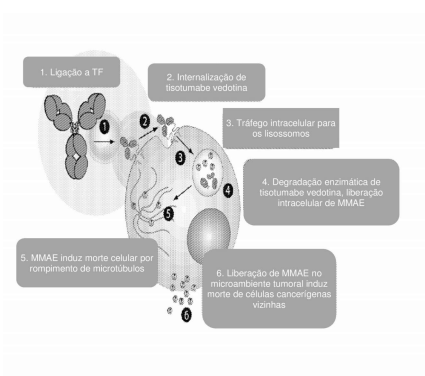
(72) Inventor(es): RESHMA ABDULLA RANGWALA; STEEN LISBY.

(86) Pedido PCT: PCT US2018058771 de 01/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/089973 de 09/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 29/04/2020

(57) Resumo: A invenção prevê métodos e composições para o tratamento de câncer, tal como câncer cervical avançado, em um indivíduo, tal como pela administração de conjugados fármaco-anticorpo que se ligam ao fator tecidual (TF). A invenção também prevê artigos manufaturados e composições que compreendem os ditos conjugados fármaco-anticorpo que se ligam ao TF para uso no tratamento de câncer (por exemplo, câncer cervical avançado).



## MÉTODO DE TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL EM UM INDIVÍDUO

### **Referência cruzada a pedidos de patente correlatos**

[001] Este pedido de patente reivindica a prioridade deste ao pedido de Patente U.S. Provisório no 62/580 877, depositado em 02 de novembro de 2017, cujo conteúdo é aqui incorporado, em sua totalidade, por referência.

### **Campo da invenção**

[002] A presente invenção refere-se a conjugados fármaco-anticorpo anti-fator tecidual (TF) e métodos de utilização dos mesmos para tratar câncer, tal como câncer cervical (colo cervical) avançado.

### **Fundamentos da invenção**

[003] O fator tecidual (TF), também conhecido como tromboplastina, fator III ou CD142 é uma proteína presente no tecido subendotelial, em plaquetas e leucócitos, necessária para dar início à formação de trombina a partir do zimógeno pró-trombina. A formação de trombina leva, no final, à coagulação do sangue. TF permite que células iniciem as cascatas de coagulação sanguínea, e funciona como o receptor de alta afinidade pelo fator de coagulação VII (FVII), uma serina protease. O complexo resultante fornece um evento catalítico que é responsável pelo início das cascatas de coagulação por proteases por proteólise limitada específica. Diferentemente dos outros cofatores dessas cascatas de proteases, que circulam como precursores não funcionais, TF é um iniciador potente que é totalmente funcional quando expresso nas superfícies celulares.

[004] TF é o receptor da superfície celular para o fator serina protease VIIa (FVIIa). A ligação de FVIIa a TF inicia processos de sinalização no interior da célula, a dita função de sinalização desempenhando um papel na angiogênese. Enquanto a angiogênese é um processo normal no crescimento e desenvolvimento, bem como na cicatrização de feridas, ela também uma etapa fundamental na transição de tumores desde um estado

adormecido a um estágio maligno. Quando células cancerígenas adquirem a capacidade para produzir proteínas que participam na angiogênese (ou seja, fatores de crescimento angiogênico), essas proteínas são liberadas pelo tumor nos tecidos próximos, estimulando, com isso, o brotamento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos sadios existentes em direção e para dentro do tumor. Uma vez os novos vasos sanguíneos entram no tumor, o tumor pode expandir rapidamente de tamanho e invadir tecidos e órgãos locais. Através dos novos vasos sanguíneos, as células cancerígenas podem ainda escapar para a circulação e alojarem-se em outros órgãos para formar novos tumores, também conhecidos como metástase.

[005] A expressão de TF é observada em muitos tipos de câncer, incluindo câncer cervical, e está associada com doença mais agressiva. Além disso, TF humano também existe em uma forma solúvel resultante do *splicing* alternativo, asHTF. Foi verificado recentemente que asHTF promove o crescimento de tumor (Hobbs *et al.*, 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[006] O câncer cervical constitui um problema médico significativo em todo o mundo com incidência estimada de mais 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 espinocelular e adenocarcinoma. Infecções de longa duração pelo papilomavírus humano (HPV) tipo 16 e 18 causam a maioria dos casos de câncer cervical. O padrão para terapia de primeira linha do câncer cervical era terapia à base de taxano mais uma platina. Bevacizumabe, um anticorpo anti-VEGF, foi aprovado pela agência *Food e Drug Administration* dos Estados Unidos para o uso em combinação com quimioterapia para o tratamento de câncer cervical, o qual havia melhorado a sobrevida global em estudos clínicos. O tratamento de primeira linha (1L) para câncer cervical avançado é

composto por bevacizumabe combinado com paclitaxel mais uma platina (por exemplo, cisplatina ou carboplatina) ou paclitaxel mais topotecano. Apesar de uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 48% e uma sobrevida global (SG) mediana de aproximadamente 18 meses, infelizmente, quase todas as pacientes sofrem recidiva após esse tratamento 1L. Ver Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743. Para o tratamento de segunda linha (2L), não há terapia aprovada disponível e as pacientes são frequentemente tratadas com modalidades de agente único incluindo, entre outros: pemetrexede, topotecano, docetaxel, nab-paclitaxel, vinorelbina e, em alguns casos, bevacizumabe. Uma meta-análise do tratamento com agente único demonstra uma taxa de resposta modesta de 10,9% (ou seja, 60 respondedoras em 552 pacientes) e mediana da sobrevida global (SG) 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 em cinco anos para câncer cervical de estágio IV é apenas 15%, demonstrando uma grande necessidade de métodos melhorados para o tratamento do câncer cervical.

[007] A presente invenção atende a essa necessidade ao prover conjugados fármaco-anticorpo anti-TF altamente específicos e eficazes, em particular para o uso no tratamento de câncer cervical.

[008] Todas as referências ora citadas, incluindo pedidos de patente,

publicações de patente e literatura científica, são aqui incorporadas, em sua totalidade, por referência, conforme seria caso cada referência individual tivesse sido específica e individual indicado para ser incorporada por referência.

### **Sumário da invenção**

[009] São aqui providos métodos para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo, os quais compreendem administrar ao indivíduo um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF). Em alguns aspectos, é provido um método para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometilauristatina ou um análogo funcional da mesma (por exemplo, um análogo peptídico funcional) ou um derivado funcional da mesma, e em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1 mg/kg. Em uma modalidade adicional, a dose é aproximadamente 2,0 mg/kg. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e sofreu recidiva após o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo foi tratado anteriormente

com um ou mais agentes terapêuticos e apresentou progressão da doença durante o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais dos agentes terapêuticos compreende um agente terapêutico à base de platina. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais dos agentes terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe e bevacizumabe. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo apresentou progressão da doença durante ou depois do tratamento com: a) paclitaxel e cisplatina, b) paclitaxel e carboplatina ou c) paclitaxel e topotecano. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo recebeu tratamento com bevacizumabe. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo não é candidato para terapia curativa. Em algumas das modalidades da invenção, a terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia de exenteração. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas das modalidades da invenção, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma espinocelular. Em algumas das modalidades da invenção, o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado, tal como câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4, tal como câncer cervical metastático. Em algumas das modalidades da invenção, o câncer cervical é câncer cervical recorrente. Em algumas das modalidades da invenção, a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE). Em

algumas das modalidades da invenção, o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas das modalidades da invenção, o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende:

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

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

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

em que a região variável da cadeia leve compreende:

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

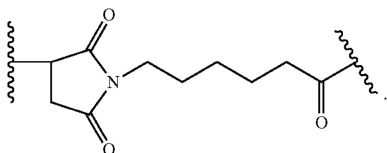
(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[0010] Em algumas das modalidades da invenção, o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos aproximadamente 85%, pelo menos aproximadamente 90% ou pelo menos aproximadamente 95% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos

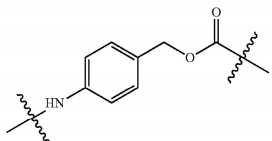
aproximadamente 85%, pelo menos aproximadamente 90% ou pelo menos aproximadamente 95% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8. Em algumas das modalidades da invenção, o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8. Em algumas das modalidades da invenção, o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo compreende ainda um *linker* (elemento de ligação) entre o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno e a monometil auristatina. Em uma modalidade adicional, o *linker* é um peptídeo de ligação clivável. Em uma modalidade adicional, o peptídeo de ligação clivável possui uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:

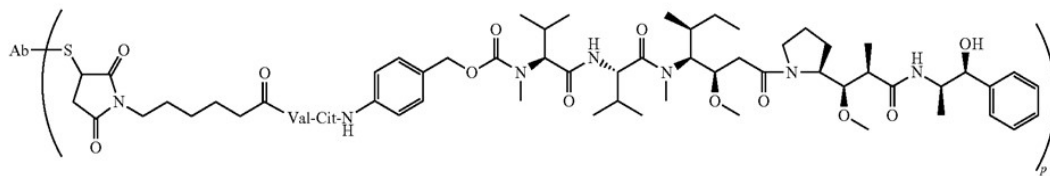


b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina, e

c) PAB é:



[0011] Em algumas das modalidades da invenção, o *linker* é ligado a resíduos sulfidríla do anticorpo anti-TF, obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade adicional, o *linker* é ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo sulfidríla do anticorpo anti-TF e Ab designa o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade adicional, o valor médio de p em uma população dos conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas das modalidades da invenção, a via de administração para o conjugado fármaco-anticorpo é intravenosa (por exemplo, infusão intravenosa). Em algumas das modalidades da invenção, pelo menos aproximadamente 0,1%, pelo menos aproximadamente 1%, pelo menos aproximadamente 2%, pelo menos aproximadamente 3%, pelo menos aproximadamente 4%, pelo menos aproximadamente 5%, pelo menos aproximadamente 6%, pelo menos aproximadamente 7%, pelo menos aproximadamente 8%, pelo menos aproximadamente 9%, pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% das células do câncer cervical expressam TF. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal. Em uma modalidade adicional, um ou mais dos efeitos terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva,

duração da resposta, tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Em algumas das modalidades da invenção, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70% ou pelo menos cerca de 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, 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 das modalidades da invenção, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses,

pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais eventos adversos é anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral. Em algumas das modalidades

da invenção, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave. Em algumas das modalidades da invenção, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio com esteroide. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo é administrado em monoterapia. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo é um humano. Em algumas das modalidades da invenção, o conjugado fármaco-anticorpo está em uma composição farmacêutica que compreende o conjugado fármaco-anticorpo e um veículo farmacêutico aceitável.

[0012] Além disso, são providos artigos manufaturados que compreendem um conjugado fármaco-anticorpo que se liga a TF. Em alguns aspectos, é provido é um artigo manufaturado que compreende: a) um medicamento compreendendo um conjugado fármaco-anticorpo, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometilauristatina ou um análogo funcional da mesma (por exemplo, um análogo peptídico funcional) ou um derivado funcional da mesma; e b) uma bula de medicamento incluindo instruções para administração do medicamento, compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo, em um método para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo de acordo com algumas das modalidades da invenção. Em uma modalidade adicional, o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo está em um recipiente selecionado dentre o grupo que consiste em: um frasco-ampola, uma seringa e uma bolsa de infusão. Em uma modalidade adicional, o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de dosagem entre aproximadamente 4 mg e 500 mg. Em uma modalidade adicional, o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de

dosagem entre aproximadamente 20 mg e 60 mg. Em uma modalidade adicional, o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de dosagem de aproximadamente 40 mg. Em outra modalidade adicional, o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de dosagem de 40 mg. Em outra modalidade adicional, o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo a uma concentração entre aproximadamente 5 mg/mL e 15 mg/mL. Em algumas das modalidades da invenção, o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é um pó liofilizado. Em uma modalidade adicional, o pó liofilizado é reconstituído com um diluente adequado resultando em uma concentração final entre aproximadamente 5 mg/mL e 15 mg/mL. Em algumas das modalidades da invenção, o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é para administração por infusão ou injeção intravenosa. Em uma modalidade adicional, o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é para administração por infusão intravenosa.

### **Breve descrição dos desenhos**

[0013] O arquivo da patente ou pedido de patente contém pelo menos um desenho executado em cores. Cópias da publicação dessa do pedido de patente com desenho(s) colorido(s) serão fornecidas pelo Escritório mediante solicitação e o pagamento da taxa necessária.

[0014] A Figura 1 é um diagrama mostrando o mecanismo de ação (MOA) do conjugado fármaco-anticorpo tisotumabe vedotina.

[0015] A Figura 2 é um diagrama mostrando o desenho do estudo de escalonamento de dose para o tratamento com tisotumabe vedotina de pacientes com câncer. 1x 3/3 semanas indica que um ciclo de tratamento é a cada três semanas.

[0016] A Figura 3 é um gráfico mostrando os efeitos adversos (EAs) mais comuns relacionados ao tratamento ocorridos em  $\geq 4$  pacientes, no geral, após o tratamento com tisotumabe vedotina em todas as doses testadas. N=27

indica 27 pacientes.

[0017] A Figura 4A e 4B é um gráfico mostrando a) concentração plasmática média de tisotumabe vedotina e B) concentração plasmática média livre de MMAE ao longo do tempo durante o ciclo 1 e ciclo 2 para todas as coortes de dose.

[0018] A Figura 5 é um gráfico mostrando a melhor variação percentual no tamanho tumoral em relação ao basal em 27 pacientes. (i) indica Paciente 1 com câncer cervical e tratada com 2,2 mg/kg de tisotumabe vedotina. (ii) indica Paciente 2 com câncer cervical e tratada com 1,2 mg/kg de tisotumabe vedotina. Basal foi definido como a última medição disponível feita antes do primeiro tratamento com tisotumabe vedotina.

[0019] A Figura 6 é um exame de tomografia computadorizada (TC) de metástase pulmonar da Paciente 2. Essa paciente era portadora de câncer cervical e foi tratada com 1,2 mg/kg de tisotumabe vedotina.

[0020] A Figura 7 é um gráfico mostrando os eventos adversos (EAs) mais comuns nas 34 pacientes tratadas com câncer cervical.

[0021] A Figura 8 é um gráfico mostrando a melhor variação percentual em relação ao basal na lesão alvo. <sup>a</sup> indica que duas pacientes foram retiradas antes do exame de TC e, assim, não estão representadas no gráfico. <sup>b</sup> indica DP devido a uma lesão nova no mesmo exame. Basal foi definido como a última medição disponível feita antes do primeiro tratamento com tisotumabe vedotina.

[0022] A Figura 9 é um gráfico mostrando a melhor variação percentual em relação ao basal na lesão alvo. <sup>a</sup> indica a paciente que apresentava doença em linfonodos e lesões não alvo persistentes como melhor resposta de RP. <sup>b</sup> indica a paciente que apresentava doença em linfonodos, lesões não alvo persistentes e uma lesão nova como melhor resposta de DP. Basal foi definido como a última medição disponível feita antes do primeiro tratamento com tisotumabe vedotina.

[0023] A Figura 10 é um gráfico mostrando o tempo até e a duração da resposta. <sup>a</sup> Resposta definida como resposta não confirmada + confirmada.

[0024] A Figura 11 é um diagrama mostrando o desenho do estudo de Fase II para o tratamento com tisotumabe vedotina em pacientes com câncer anteriormente tratado, recorrente ou metastático que receberam pelo menos um linha de terapia sistêmica anterior. <sup>a</sup> indica infusão de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg no dia 1 de cada ciclo até progressão da doença. Cada ciclo de tratamento era de 3 semanas (1x 3/3 semanas). <sup>b</sup> indica exame de TC ou IRM a cada 6 semanas ( $\pm$  7 dias) para as primeiras 30 semanas de tratamento e a cada 12 semanas ( $\pm$  7 dias), posteriormente, independentemente de adiamentos do tratamento. <sup>c</sup> indica opcional.

### **Descrição detalhada da invenção**

#### **I. Definições**

[0025] Para que a presente invenção possa ser entendida mais rapidamente, certos termos são definidos antes. Neste pedido de patente descritivo, exceto se estabelecido expressamente o contrário no presente, cada um dos termos seguintes terá o significado apresentado abaixo. Definições adicionais são apresentadas por todo o pedido de patente.

[0026] O termo “e/ou”, quando usado no presente, deverá ser considerado como uma revelação específica de cada uma das duas características ou componentes especificados com ou sem o outro. Assim, o termo “e/ou”, quando usado em uma frase como “A e/ou B” neste relatório descritivo, destina-se a incluir “A e B”, “A ou B”, “A” (apenas) e “B” (apenas). Do mesmo modo, o termo “e/ou” quando usado em uma frase como “A, B e/ou C”, destina-se a abranger cada um dos aspectos seguintes: 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 (apenas); B (apenas); e C (apenas).

[0027] Entende-se que os aspectos e modalidades da invenção aqui descritos incluem aspectos e modalidades “compreendendo”, “consistindo” e

“consistindo essencialmente em”.

[0028] A menos que definidos de outra forma, todos os termos técnicos e científicos neste relatório descritivo têm o mesmo significado como comumente entendido por qualquer técnico no assunto ao qual está relacionada esta invenção. 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 Biochemistry and Molecular Biology*, Revisado, 2000, Oxford University Press, fornecem ao técnico no assunto um dicionário geral de muitos dos termos usados nesta invenção.

[0029] Unidades, prefixos e símbolos são indicados na forma em que são aceitos do *Système International de Unites* (SI). Faixas numéricas incluem os números que definem a faixa. Os títulos aqui fornecidos não são limitações dos vários aspectos da invenção, os quais podem ser tomados por referência ao relatório descritivo como um todo. Desse modo, os termos definidos imediatamente abaixo são definidos mais plenamente por referência ao relatório descritivo em sua totalidade.

[0030] Os termos “fator tecidual”, “TF”, “CD142”, “antígeno do fator tecidual”, “antígeno de TF” e “antígeno de CD142” são usados alternadamente e, a menos que especificados de outra forma, incluem quaisquer variantes, isoformas e homólogos de espécies do fator tecidual humano que são expressos naturalmente por células ou são expressos em células transfectadas com o gene do fator tecidual. Fator tecidual pode ser a sequência com acesso no Genbank NP\_001984.

[0031] O termo “imunoglobulina” refere-se a uma classe de glicoproteínas estruturalmente relacionadas que consistem em dois pares de cadeias polipeptídicas, um par de cadeias leves (L) de baixo peso molecular e um par de cadeias pesadas (H), todas as quatro interconectadas por ligações dissulfeto. A estrutura das imunoglobulinas foi bem caracterizada. Ver, por

exemplo, *Fundamental Immunology*, Cap. 7 (Paul, W., ed., 2a ed., Raven Press, N .Y. (1989)). Resumidamente, cada cadeia pesada tipicamente é composta por uma região variável da cadeia pesada (aqui abreviada como  $V_H$  ou VH) e uma região constante da cadeia pesada ( $C_H$  ou CH). A região constante da cadeia pesada tipicamente é composta por três domínios,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  e  $C_{H3}$ . Cada cadeia leve tipicamente é composta por uma região variável da cadeia leve (aqui abreviada como  $V_L$  ou VL) e uma região constante da cadeia leve ( $C_L$  ou CL). A região constante da cadeia leve tipicamente é composta por um domínio,  $C_L$ . As regiões  $V_H$  e  $V_L$  podem ainda ser divididas em regiões de hipervariabilidade (ou regiões hipervariáveis, as quais podem ser hipervariáveis na sequência e/ou forma de alças estruturalmente definidas), também denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDRs), intercaladas com regiões que são mais conservadas, denominadas regiões *framework* (arcabouço) (FRs). Cada  $V_H$  e  $V_L$  tipicamente é composta por três CDRs e quatro FRs, dispostas da terminação amino para à terminação carboxila na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (ver também Chothia e Lesk, *J. Mol. Biol.* .195, 901-917 (1987)). Tipicamente, a numeração de resíduos de aminoácidos nessa região é realizada pelo método descrito em Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5a Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) (frases como numeração de resíduos do domínio variável como em Kabat ou de acordo com Kabat referem-se a esse sistema de numeração de domínios variáveis da cadeia pesada ou domínios variáveis da cadeia leve). Com esse sistema de numeração, a real sequência linear dos aminoácidos de um peptídeo pode conter menos ou aminoácidos adicionais correspondendo a um encurtamento de ou inserção em uma FR ou CDR do domínio variável. Por exemplo, um domínio variável da cadeia pesada pode incluir a inserção de um único aminoácido (resíduo 52a de acordo com Kabat), depois do resíduo 52 da

CDR2 de  $V_H$ , e resíduos inseridos (por exemplo, resíduos 82a, 82b e 82c etc. de acordo com Kabat) depois do resíduo 82 de FR da cadeia pesada. A numeração de Kabat de resíduos pode ser determinada para um dado anticorpo por alinhamento em regiões de homologia da sequência do anticorpo com uma sequência “padrão” numerada por Kabat. Uma imunoglobulina pode derivar-se de qualquer um dos isotipos comumente conhecidos, incluindo, entre outros IgA, IgA secretora, IgG e IgM. As subclasses de IgG são igualmente bem conhecidas pelos técnicos no assunto e incluem, entre outras, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humanas. “Isotipo” refere-se à classe ou subclasse do anticorpo (por exemplo, IgM ou IgG1) que é codificada pelos genes da região constante da cadeia pesada.

[0032] 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 qualquer um dos mesmos, que tem a capacidade para ligar-se especificamente a um antígeno sob condições fisiológicas típicas com uma meia-vida de períodos significativos de tempo, tais como pelo menos aproximadamente 30 minutos, pelo menos aproximadamente 45 minutos, pelo menos aproximadamente uma hora, pelo menos aproximadamente duas horas, pelo menos aproximadamente quatro horas, pelo menos aproximadamente 8 horas, pelo menos aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas ou mais, aproximadamente 48 horas ou mais, aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7 ou mais dias, etc., ou qualquer outro período relevante funcionalmente definido (tal como um tempo suficiente para induzir, promover, reforçar e/ou modular uma resposta fisiológica associada com ligação de anticorpo ao antígeno e/ou tempo suficiente para o anticorpo recrutar uma atividade de efetores). As regiões variáveis das cadeias pesadas e leves da molécula de imunoglobulina contêm um domínio de ligação que interage com um antígeno. As regiões constantes dos anticorpos (Abs) podem mediar a ligação da imunoglobulina a tecidos ou fatores do

hospedeiro, incluindo várias células do sistema imune (tais como células efectoras) e componentes do sistema complemento, tal como C1q, o primeiro componente na via clássica de ativação do complemento. Como indicado acima, o termo anticorpo neste relatório descritivo, a menos que afirmado o contrário ou claramente contraditado pelo contexto, inclui fragmentos de um anticorpo que retêm a capacidade para ligar-se especificamente ao antígeno (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno). Foi demonstrado que a função de ligação ao antígeno de um anticorpo pode ser realizada por fragmentos de um anticorpo completo. Os exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno abrangidos pelo termo “anticorpo” incluem (i) um fragmento Fab' ou Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  e  $C_{H1}$  ou um anticorpo monovalente como descrito em WO2007059782 (Genmab A/S); (ii) fragmentos  $F(ab')_2$ , fragmentos bivalentes que compreendem dois fragmentos Fab ligados por uma ponte dissulfeto na região *hinge* (dobradiça); (iii) um fragmento Fd que consiste essencialmente nos domínios  $V_H$  e  $C_{H1}$ ; (iv) um fragmento Fv que consiste essencialmente nos domínios  $V_L$  e  $V_H$  de um único braço de um anticorpo, (v) um fragmento dAb (Ward *et al.*, *Nature* 341, 544-546 (1989)), que consiste essencialmente em um domínio  $V_H$  e também chamado de anticorpos de domínio (Holt *et al.*; *Trends Biotechnol*, 2003 Nov;21(11):484-90); (vi) camelídeos ou nanobodies (Revs *et al.*; *Expert Opin Biol Ther.* 2005 Jan;5(1): 111-24) e (vii) uma região determinante de complementaridade (CDR) isolada. Além disso, embora sejam codificados por genes separados, os dois domínios do fragmento Fv,  $V_L$  e  $V_H$ , podem ser unidos utilizando métodos recombinantes métodos, por um *linker* sintético que lhes permite serem produzidos como uma cadeia proteica única na qual as regiões  $V_L$  e  $V_H$  pareiam para formar moléculas monovalentes (conhecidas como anticorpos de cadeia única ou Fv de cadeia única (scFv), ver, por exemplo, Bird *et al.*, *Science* 242, 423-426 (1988) e Huston *et al.*, *PNAS USA* 85, 5879-5883 (1988)). Tais anticorpos de

cadeia única são abrangidos pelo termo anticorpo a menos que anotado de outra forma ou claramente indicado pelo contexto. Apesar de serem em geral incluídos dentro do significado de anticorpo, tais fragmentos de ligação ao antígeno, coletivamente e cada um independentemente, são características únicas da presente invenção, exibindo propriedades biológicas e utilidade diferentes. Esses e outros fragmentos úteis de anticorpos no contexto da presente invenção são discutidos mais detalhadamente abaixo. Deve-se igualmente entender que, o termo anticorpo, a menos que especificado de outra forma, também inclui anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais (mAbs), polipeptídeos semelhantes a anticorpos, tais como anticorpos quiméricos e anticorpos humanizados, e fragmentos de anticorpos retendo a capacidade para ligar-se especificamente ao antígeno (por exemplo, fragmentos de ligação ao antígeno) fornecidos por qualquer técnica conhecida, tal como clivagem enzimática, síntese de peptídeos e técnicas recombinantes. Um anticorpo, como gerado, pode ser de qualquer isotipo. Quando não afirmado expressamente, e a menos que o contexto indique o contrário, o termo “anticorpo” também inclui um fragmento de ligação ao antígeno ou uma porção de ligação ao antígeno de qualquer uma das imunoglobulinas mencionadas acima.

[0033] Um “anticorpo isolado” refere-se a um anticorpo que é substancialmente livre de outros anticorpos tendo especificidades antigênicas diferentes (por exemplo, um anticorpo isolado que se liga especificamente a TF é substancialmente livre de anticorpos que se ligam especificamente a outros antígenos que não sejam TF). Um anticorpo isolado que se liga especificamente a TF pode, no entanto, ter reatividade cruzada com outros antígenos, tais como moléculas de TF de espécies diferentes. Além disso, um anticorpo isolado pode ser substancialmente livre de outro material celular e/ou substâncias químicas. Em uma modalidade, um anticorpo inclui um conjugado ligado a outro agente (por exemplo, fármaco de molécula

pequena). Em algumas modalidades, um anticorpo anti-TF inclui um conjugado de um anticorpo anti-TF com um fármaco de molécula pequena (por exemplo, MMAE ou MMAF).

[0034] O termo “anticorpo monoclonal” (mAb) refere-se a um preparado não natural de moléculas de anticorpo de uma única composição molecular, ou seja, moléculas de anticorpo cujas sequências primárias são essencialmente idênticas, e que exibe uma especificidade e afinidade de ligação únicas por um determinado epítipo. Um anticorpo monoclonal é um exemplo de um anticorpo isolado. Os anticorpos monoclonais podem ser produzidos por hibridoma, técnicas recombinantes, transgênicas ou outras conhecidas pelos entendidos no assunto.

[0035] Um “anticorpo humano” (HuMAb) refere-se a um anticorpo com regiões variáveis nas quais ambas, as FRs e CDRs, são derivadas de sequências da linhagem germinativa de imunoglobulinas humanas. Além disso, se o anticorpo contiver uma região constante, a região constante também é derivada de sequências da linhagem germinativa de imunoglobulinas humanas. Os anticorpos humanos da invenção podem incluir resíduos de aminoácidos não codificados por sequências da linhagem germinativa de imunoglobulinas humanas (por exemplo, mutações introduzidas por mutagênese aleatória ou sítio-específica *in vitro* ou por mutação somática *in vivo*). No entanto, o termo “anticorpo humano”, neste relatório descritivo, não se destina a incluir anticorpos nos quais sequências de CDR derivadas da linhagem germinativa de outra espécie de mamífero, tais como de camundongo, tenham sido enxertadas em sequências *framework* humanas. Os termos “anticorpos humanos” e “anticorpos totalmente humanos” são usados como sinônimos.

[0036] Um “anticorpo humanizado” refere-se a um anticorpo no qual alguns, a maioria ou todos os aminoácidos fora das CDRs de um anticorpo não humano são substituídos por aminoácidos correspondentes derivados de

imunoglobulinas humanas. Em uma modalidade de uma forma humanizada de um anticorpo, alguns, a maioria ou todos os aminoácidos fora das CDRs foram substituídos por aminoácidos de imunoglobulinas humanas, enquanto alguns, a maioria ou todos os aminoácidos dentro de uma ou mais CDRs não são alterados. Pequenas adições, deleções, inserções, substituições ou modificações de aminoácidos são permitidas desde que não anulem a capacidade do anticorpo para ligar-se a um determinado antígeno. Um “anticorpo humanizado” retém uma especificidade antigênica semelhante àquela do anticorpo original. Em algumas modalidades, as CDRs de um anticorpo humanizado contêm CDRs de um anticorpo de mamífero não humano. Em outras modalidades, as CDRs de um anticorpo humanizado contêm CDRs de um anticorpo sintético, criado.

[0037] Um “anticorpo quimérico” refere-se a um anticorpo no qual as regiões variáveis são derivadas de uma espécie e as regiões constantes são derivadas de outra espécie, tal como um anticorpo no qual as regiões variáveis são derivadas de um anticorpo de camundongo e as regiões constantes são derivadas de um anticorpo humano.

[0038] Um “anticorpo anti-antígeno” refere-se a um anticorpo que se liga especificamente ao antígeno. Por exemplo, um anticorpo anti-TF liga-se especificamente a TF.

[0039] 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 retêm a capacidade para ligar-se especificamente ao antígeno que é ligado pelo anticorpo completo. Os exemplos de fragmentos de anticorpos (por exemplo, fragmento de ligação ao antígeno) incluem, entre outros, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; diabodies; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia única (por exemplo, scFv); e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpos. A digestão de anticorpos pela papaína produz dois fragmentos idênticos de ligação ao

antígeno, denominados fragmentos “Fab”, cada um com um único sítio de ligação ao antígeno e um fragmento “Fc” residual, cujo nome reflete sua capacidade para cristalizar-se rapidamente. O tratamento com pepsina produz um fragmento  $F(ab')_2$  que possui dois sítios combinando-se ao antígeno e que é ainda capaz de reticular-se com o antígeno.

[0040] O termo “região hipervariável”, “HVR” ou “HV”, quando usado no presente, refere-se às regiões de um domínio variável do anticorpo que são hipervariáveis na sequência e/ou forma de alças estruturalmente definidas. Em geral, os anticorpos compreendem seis HVRs; três na VH (H1, H2, H3) e três na VL (L1, L2, L3). Em anticorpos nativos, H3 e L3 exibem a maior diversidade das seis HVRs, e acredita-se que, H3 em particular desempenhe um papel singular em conferir especificidade fina aos anticorpos. Ver, por exemplo, Xu *et al.* *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson e Wu in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). De fato, anticorpos camélídeos naturais, que consistem em uma cadeia pesada somente, são funcionais e estáveis na ausência da cadeia leve. Ver, por exemplo, Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993) e Sheriff *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

[0041] Vários delineamentos de HVR estão em uso e são abrangidas pelo presente. As HVRs que são regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de Kabat têm por base a variabilidade de sequência e são as mais comumente utilizadas (Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5<sup>a</sup> Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). HVRs de Chothia referem-se, em vez disso, à localização das alças estruturais (Chothia e Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). As HVRs de “contact” têm por base uma análise das estruturas cristalinas disponíveis do complexo. Os resíduos de cada uma dessas HVRs estão anotados abaixo.

Alça	Kabat	Chothia	Contact	
L1	L24-L34	L26-L34	L30-36	
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55	
L3	L89-L97	L91-L96	L89-L96	
H1	H31-H35B	H26-H32	H30-H35B	(Numeração de Kabat)

H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35	(Numeração de Chothia)
H2	H50-H65	H53-H56	H47-H58	
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101	

[0042] Neste relatório descritivo, os termos “ligação” ou “liga-se especificamente”, no contexto da ligação de um anticorpo a um antígeno predeterminado, é tipicamente uma ligação com uma afinidade correspondendo a uma  $K_D$  próxima ou inferior a  $10^{-7}$  M, tal como próxima ou inferior a  $10^{-8}$  M, tal como próxima ou inferior a  $10^{-9}$  M, próxima ou inferior a  $10^{-10}$  M ou próxima a  $10^{-11}$  M ou mesmo menos quando determinado, por exemplo, pela tecnologia de ressonância plasmônica de superfície (SPR) em um Instrumento BIAcore 3000, usando o antígeno como o ligante e o anticorpo como o analito, e liga-se 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 menor, por exemplo, pelo menos 100.000 menor do que sua afinidade para ligação a um antígeno não específico (por exemplo, BSA, caseína) diferente do antígeno predeterminado ou um antígeno intimamente relacionado. A quantidade com a qual a afinidade é menor é dependente da  $K_D$  do anticorpo, de modo que, quando a  $K_D$  do anticorpo é muito baixa (ou seja, o anticorpo é altamente específico), então a quantidade com a qual a afinidade pelo antígeno é menor do que a afinidade por um antígeno não específico pode ser de pelo menos 10.000 vezes.

[0043] O termo “ $k_d$ ” ( $s^{-1}$ ), neste relatório descritivo, refere-se à constante da taxa de dissociação de uma interação anticorpo-antígeno em particular. O dito valor é referido também como o valor de  $k_{off}$ .

[0044] O termo “ $k_a$ ” ( $M^{-1} \times s^{-1}$ ), neste relatório descritivo, refere-se à constante da taxa de associação de uma interação anticorpo-antígeno em particular.

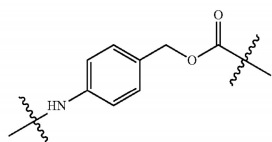
[0045] O termo “ $K_D$ ” (M), neste relatório descritivo, refere-se à constante de dissociação no equilíbrio de uma interação anticorpo-antígeno em particular.

[0046] O termo “ $K_A$ ” ( $M^{-1}$ ), neste relatório descritivo, refere-se à constante de associação no equilíbrio de uma interação anticorpo-antígeno em particular e é obtida dividindo a  $k_a$  pela  $k_d$ .

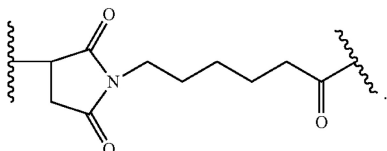
[0047] O termo “ADC” refere-se a um conjugado fármaco-anticorpo, o qual, no contexto da presente invenção, refere-se a um anticorpo anti-TF, que é acoplado a outra porção (por exemplo, MMAE ou MMAF) como descrito no presente pedido de patente.

[0048] As abreviações “vc” e “val-cit” referem-se ao dipeptídeo valina-citrulina.

[0049] A abreviação “PAB” refere-se ao espaçador auto-imolativo:



[0050] A abreviação “MC” refere-se ao esticador maleimidocaproíla:



[0051] O termo “Ab-MC-vc-PAB-MMAE” refere-se a um anticorpo conjugado ao fármaco MMAE através de um *linker* MC-vc-PAB.

[0052] “Câncer” refere-se a um grupo amplo de várias doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células anormais no corpo. “Câncer” ou “tecido canceroso” pode incluir um tumor. A divisão e o crescimento celular sem regulação resultam na formação de tumores malignos que invadem tecidos vizinhos e podem também metastizar para partes distantes do corpo através do sistema linfático ou corrente sanguínea. Após a metástase, pode-se dizer que os tumores distais são “derivados do” 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.

[0053] “Tratamento” ou “terapia” de um indivíduo refere-se a qualquer tipo de intervenção ou processo realizado em, ou a administração de um agente ativo ao indivíduo com o objetivo de reverter, aliviar, melhorar, inibir, desacelerar ou prevenir o início, a progressão, o desenvolvimento, a gravidade ou a recorrência de um sintoma, complicação, condição ou indícios bioquímicos associados com uma doença. Em algumas modalidades, a doença é câncer.

[0054] Um “indivíduo” inclui qualquer humano ou animal não humano. O termo “animal não humano” inclui, entre outros, vertebrados tais como primatas não humanos, ovelhas, cães, e roedores tais como camundongos, ratos e cobaias. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano. Os termos “indivíduo” e “paciente” e “pessoa” são usados alternadamente no presente.

[0055] Uma “quantidade eficaz” ou “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “dose terapeuticamente eficaz” refere-se a uma quantidade eficaz, em doses e pelos períodos de tempo necessários para alcançar um resultado terapêutico desejado. Tais resultados terapêuticos desejados incluem proteger um indivíduo contra o início de uma doença ou promover a regressão da doença, evidenciado por uma diminuição na gravidade de sintomas da doença, um aumento na frequência e duração de períodos sem sintomas da doença ou prevenir o comprometimento ou deficiência decorrentes do acometimento pela doença. A capacidade de um agente terapêutico para promover a regressão da doença pode ser avaliada por uma variedade de métodos conhecidos pelo técnico no assunto, tal como sujeitos de pesquisa humanos durante estudos clínicos, em sistemas de modelo animal preditivos da eficácia em humanos ou analisando a atividade do agente em ensaios *in vitro*. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF pode variar de acordo com fatores tais como o estado de doença, idade, sexo e peso do indivíduo e a capacidade do conjugado fármaco-anticorpo

anti-TF para provocar uma resposta desejada no indivíduo. Uma quantidade terapêuticamente eficaz é também aquela na qual quaisquer efeitos tóxicos ou prejudiciais do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF são compensados pelos efeitos terapêuticamente benéficos.

[0056] Uma quantidade terapêuticamente eficaz de um fármaco (por exemplo, conjugado fármaco-anticorpo anti-TF) inclui uma “quantidade profilaticamente eficaz”, que é qualquer quantidade do fármaco que, quando administrada isoladamente ou em combinação com agente antineoplásico a um indivíduo em risco de desenvolver um câncer (por exemplo, um indivíduo portador de uma condição pré-maligna) ou de sofrer recorrência do câncer, inibe o desenvolvimento ou recorrência do câncer. Em algumas modalidades, a quantidade profilaticamente eficaz previne o desenvolvimento ou recorrência do câncer inteiramente. “Inibir” o desenvolvimento ou a recorrência de um câncer significa reduzir a probabilidade do desenvolvimento ou recorrência do câncer, ou prevenir o desenvolvimento ou recorrência do câncer inteiramente.

[0057] Neste relatório descritivo, “dose subterapêutica” significa uma dose de um composto terapêutico (por exemplo, um conjugado fármaco-anticorpo) que é menor do que a dose usual ou típica do composto terapêutico quando administrado isoladamente para o tratamento de uma doença hiperproliferativa (por exemplo, câncer).

[0058] A título de exemplo, um “agente antineoplásico” promove a regressão do câncer em um indivíduo. Em algumas modalidades, uma quantidade terapêuticamente eficaz do fármaco promove a regressão do câncer ao ponto de eliminar o câncer. “Promover a regressão do câncer” significa que administrar uma quantidade eficaz do fármaco, isoladamente ou em combinação com um agente antineoplásico, resulta em uma redução em crescimento ou tamanho do tumor, necrose do tumor, uma diminuição na gravidade de pelo menos um sintoma da doença, um aumento na frequência e

duração de períodos livres de sintomas ou prevenção do comprometimento ou deficiência decorrente do acometimento pela doença. Além disso, os termos “eficaz” e “eficácia”, com relação a um tratamento, inclui tanto eficácia farmacológica como segurança fisiológica. 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 de outros efeitos adversos fisiológicos em nível celular, de órgão e/ou organismo (efeitos adversos) resultantes da administração do fármaco.

[0059] A título de exemplo para o tratamento de tumores, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente antineoplásico inibe o crescimento celular ou crescimento tumoral em pelo menos aproximadamente 10%, em pelo menos aproximadamente 20%, em pelo menos aproximadamente 30%, em pelo menos aproximadamente 40%, em pelo menos aproximadamente 50%, em pelo menos aproximadamente 60%, em pelo menos aproximadamente 70% ou em pelo menos aproximadamente 80%, em pelo menos aproximadamente 90%, pelo menos aproximadamente 95% ou pelo menos aproximadamente 100% em um indivíduo tratado (por exemplo, um ou mais indivíduos tratados) em relação a um indivíduo não tratado (por exemplo, um ou mais indivíduos não tratados).

[0060] Em outras modalidades da invenção, a regressão do tumor pode ser observada e continuar por um período de pelo menos aproximadamente 20 dias, pelo menos aproximadamente 30 dias, pelo menos aproximadamente 40 dias, pelo menos aproximadamente 50 dias ou pelo menos aproximadamente 60 dias. Independentemente dessas medições finais da eficácia terapêutica, a avaliação de fármacos imunoterápicos devem também levar em consideração “padrões de resposta relacionados ao sistema imune”.

[0061] “Resposta sustentada” refere-se ao efeito sustentado sobre reduzir o crescimento do tumor após a suspensão de um tratamento. Por

exemplo, o tamanho tumoral pode permanecer igual ou ser menor quando comparado ao tamanho no início da fase de administração. Em algumas modalidades, a resposta sustentada tem uma duração pelo menos igual à duração do tratamento, pelo menos 1,5X, 2,0X, 2,5X ou 3,0X a duração do tratamento.

[0062] Neste relatório descritivo, “resposta completa” ou “RC” refere-se ao desaparecimento de todas as lesões alvo; “resposta parcial” ou “RP” refere-se a uma diminuição de pelo menos 30% na soma dos diâmetros mais longos (SDL) de lesões alvo, tomando como referência a SDL basal; e “doença estável” ou “DE” refere-se a nem um retração suficiente de lesões alvo que se qualifique para RP, nem aumento suficiente que se qualifique para PD, tomando como referência A menor SLD desde que o tratamento iniciou.

[0063] Neste relatório descritivo, “sobrevida livre de progressão” ou “SLP” refere-se ao período de tempo durante e após o tratamento durante o qual a doença em tratamento (por exemplo, câncer) não se agrava. A sobrevida livre de progressão pode incluir a quantidade de tempo em que os pacientes apresentaram uma resposta completa ou uma resposta parcial, bem como a quanti

parcial (RP).

posta

[0065] Neste relatório descritivo, “sobrevida global” ou “SG” refere-se à porcentagem de indivíduos em um grupo que provavelmente estará viva depois de uma duração do tempo em particular.

[0066] O termo “dose baseada no peso”, como referido no presente, significa que uma dose administrada a um paciente é calculada tendo por base o peso do paciente. Por exemplo, quando um paciente com 60 kg de peso corporal requer 2 mg/kg de um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF, é

possível calcular e usar a quantidade apropriada do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF (ou seja, 120 mg) para administração.

[0067] O uso do termo “*flat dose*”, com relação aos métodos e doses da invenção significa uma dose que é administrada a um paciente sem levar em consideração o peso ou a área de superfície corporal (ASC) do paciente. A *flat dose* não é fornecida, portanto, em uma dose de mg/kg, mas sim em uma quantidade absoluta do agente (por exemplo, o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF). Por exemplo, uma pessoa com 60 kg e uma pessoa com 100 kg receberiam a mesma dose de um conjugado fármaco-anticorpo (por exemplo, 240 mg de um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF).

[0068] A expressão “farmaceuticamente aceitável” indica que a substância ou composição deve ser compatível em termos químicos e/ou toxicológicos com os outros ingredientes compreendendo uma formulação e/ou com o mamífero sendo tratado com a mesma.

[0069] A expressão “sal farmaceuticamente aceitável”, neste relatório descritivo, refere-se a sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto da invenção. Os sais exemplares incluem, entre outros, os sais 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, gliconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato “mesilato”, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, pamoato (ou seja, 4,4'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)), os sais de metais alcalinos (por exemplo, sódio e potássio), os sais de metais alcalinos terrosos (por exemplo, magnésio) e os sais de amônio. Um sal farmaceuticamente aceitável pode envolver a inclusão de outra molécula, tal como um íon acetato, um íon succinato ou outro contraíon. O contraíon pode ser qualquer porção orgânica ou inorgânica que estabilize a carga no composto parental. Além disso, um sal

farmaceuticamente aceitável pode ter mais de um átomo com carga em sua estrutura. Casos em que múltiplos átomos com carga fazem parte do sal farmaceuticamente aceitável podem ter múltiplos contraíons. Conseqüentemente, um sal farmaceuticamente aceitável pode ter um ou mais átomos com carga e/ou um ou mais contraíons.

[0070] “Administrar” refere-se à introdução física de um agente terapêutico em um indivíduo, utilizando qualquer um dos vários métodos e sistemas de liberação conhecidos pelos técnicos no assunto. Vias de administração exemplares para o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF incluem intravenosa, intramuscular, subcutânea, intraperitoneal, espinhal ou outras vias de administração parenteral, por exemplo, por injeção ou infusão (por exemplo, infusão intravenosa). A expressão “administração parenteral”, neste relatório descritivo, significa modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, normalmente por injeção, e inclui, sem limitação, injeção e infusão intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinhal, epidural e intraesternal, bem como eletroporação *in vivo*. Um agente terapêutico pode ser administrado por uma via não parenteral ou oralmente. Outras vias não parenterais incluem via de administração tópica, epidérmica ou através da mucosa, por exemplo, intranasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica. A administração pode também ser realizada, por exemplo, uma vez, uma pluralidade de vezes e/ou ao longo de um ou mais períodos prolongados.

[0071] Os termos “basal” ou “valor basal”, usados alternadamente no presente, podem referir-se a uma medição ou caracterização de um sintoma antes da administração da terapia (por exemplo, um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito) ou no início da administração da terapia. O valor basal pode ser comparado a um valor de referência a fim de determinar

a redução ou melhora de um sintoma de uma doença associada a TF aqui contemplada (por exemplo, câncer cervical). Os termos “referência” ou “valor de referência”, usados alternadamente no presente, podem referir-se a uma medição ou caracterização de um sintoma após a administração da terapia (por exemplo, um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito). O valor de referência pode ser medido um ou mais vezes durante um esquema posológico ou ciclo de tratamento ou quando completado o esquema posológico 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 limite inferior; uma faixa de valores; um valor em média; um valor mediano; um valor médio; ou um valor em comparação a um valor basal.

[0072] Do mesmo modo, um “valor basal” pode ser um valor absoluto; um valor relativo; um valor que tem um limite superior e/ou limite inferior; uma faixa de valores; um valor em média; um valor mediano; um valor médio; ou um valor em comparação a um valor de referência. O valor de referência e/ou valor basal pode ser obtido de um indivíduo, de dois indivíduos diferentes ou de um grupo de indivíduos (por exemplo, um grupo de dois, três, quatro, cinco ou mais indivíduos).

[0073] O termo “monoterapia”, neste relatório descritivo, significa que o conjugado fármaco-anticorpo é o único agente antineoplásico 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 com o câncer, mas não o câncer subjacente em si, incluindo, por exemplo, inflamação, dor, perda de peso e mal-estar geral, podem ser administrados durante o período de monoterapia.

[0074] Um “evento adverso” (EA), neste relatório descritivo, é qualquer sinal desfavorável e em geral não pretendido ou indesejável (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença associado

com o uso de um tratamento clínico. Um tratamento clínico pode ter um ou mais EAs associados e cada EA pode ter o mesmo nível de gravidade ou diferente. A referência um métodos capazes de “alterar eventos adversos” significa um esquema de tratamento que diminui a incidência e/ou gravidade de um ou mais EAs associados com o uso de um esquema de tratamento diferente.

[0075] Um “evento adverso grave” ou “EAG”, neste relatório descritivo, é um evento adverso que atende a um dos critérios seguintes:

É fatal ou ameaça à vida (na definição de um evento adverso grave, “ameaça à vida” refere-se a um evento no qual o paciente estava em risco de morrer na ocasião do evento; não se refere a um evento que hipoteticamente poderia ter causado a morte caso tivesse sido mais grave.

[0076] Resulta em deficiência/incapacidade persistente ou significativa.

[0077] Constitui uma anomalia congênita/defeito de nascença.

[0078] É medicamente significativo, ou seja, definido como um evento que prejudica o paciente ou que pode requerer intervenção clínica ou cirúrgica para impedir um dos resultados listados acima. O juízo médico e científico deve ser exercido na decisão se um EA é “medicamente importante”.

[0079] Requer hospitalização do paciente ou prolonga uma hospitalização existente, excluindo o seguinte: 1) tratamento rotineiro ou monitoramento da doença subjacente, não associado com qualquer deterioração na condição, 2) tratamento eletivo ou pré-planejado para uma condição preexistente que não é relacionada à indicação em estudo e que não agravou desde a assinatura do consentimento livre e esclarecido, e razões sociais e cuidados paliativos na ausência de qualquer deterioração na condição geral do paciente.

[0080] Deve-se entender que o uso do alternativo (por exemplo, “ou”)

significa qualquer um, ambos ou qualquer combinação dos mesmos das alternativas. Neste relatório descritivo, deve-se entender que os artigos indefinidos “um” ou “uma” referem-se a “um ou mais” de qualquer componente recitado ou enumerado.

[0081] Os termos “aproximadamente” ou “compreendendo essencialmente de” referem-se a valor ou composição que está dentro de uma faixa de erro aceitável para o valor ou composição em particular conforme determinado por qualquer técnico no assunto, o qual dependerá em parte no modo como o valor ou a composição é medida ou determinada, ou seja, as limitações do sistema de medição. Por exemplo, “aproximadamente” ou “compreendendo essencialmente de” pode significar dentro de 1 ou mais de 1 desvio padrão de acordo com a prática na técnica. Alternativamente, “aproximadamente” ou “compreendendo essencialmente de” pode significar uma faixa de até 20%. Além disso, especialmente em relação a sistemas ou processos biológicos, os termos podem significar até uma ordem de magnitude ou até 5 vezes um valor. Quando valores ou composições em particular são fornecidos no pedido de patente e nas reivindicações, a menos de afirmado de outra forma, deve-se pressupor que o significado de “aproximadamente” ou “compreendendo essencialmente de” está dentro de uma faixa de erro aceitável par aquele valor ou composição em particular.

[0082] Os termos “uma vez aproximadamente a cada semana”, “uma vez aproximadamente a cada duas semanas”, “uma vez aproximadamente a cada três semanas” ou quaisquer outros termos semelhantes de intervalo de administração, neste relatório descritivo, significam números aproximados. “Uma vez aproximadamente a cada semana” pode incluir a cada sete dias  $\pm$  um dia, ou seja, de a cada seis dias a cada oito dias. “Uma vez aproximadamente a cada duas semanas” pode incluir a cada quatorze dias  $\pm$  dois dias, ou seja, de a cada doze a cada dezesseis dias. “Uma vez aproximadamente a cada três semanas” pode incluir a cada vinte e um dias  $\pm$

três dias, ou seja, de a cada dezoito dias a cada vinte e quatro dias. Aproximações semelhantes aplicam-se, por exemplo, a uma vez aproximadamente a cada quatro semanas, uma vez aproximadamente a cada cinco semanas, uma vez aproximadamente a cada seis semanas e uma vez aproximadamente a cada doze semanas.

[0083] Tal como aqui descrito, deve-se entender que qualquer faixa de concentrações, faixa de porcentagens, faixa de razões ou faixa de números inteiros inclui o valor de qualquer número inteiro dentro da faixa recitada e, quando adequado, frações dos mesmos (tais como um décimo e um centésimo de um número inteiro), a menos que indicado de outra forma.

[0084] Vários aspectos da invenção são descritos detalhadamente nas subseções seguintes.

## II. Conjugados fármaco-anticorpo

[0085] A presente invenção provê conjugados fármaco-anticorpo anti-TF que são úteis para o tratamento de câncer em um indivíduo. 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 apresenta câncer cervical recidivado, recorrente e/ou metastático.

### A. Anticorpo anti-TF

[0086] Em geral, os anticorpos da invenção ligam-se de modo imuno-específico ao TF e exercem efeitos citostáticos e citotóxicos sobre células malignas, tais como células de câncer cervical. Os anticorpos da invenção são preferivelmente anticorpos monoclonais, e podem ser multiespecíficos, humanos, humanizados ou quiméricos, anticorpos de cadeia única, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão de Fab e fragmentos de ligação a TF de qualquer um

dos acima. As moléculas de imunoglobulina da invenção 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.

[0087] Em certas modalidades da invenção, os anticorpos são fragmentos humanos de ligação ao antígeno como aqui descritos e incluem, entre outros, Fab, Fab' e F(ab')<sub>2</sub>, Fd, Fvs de cadeia única (scFv), anticorpos de cadeia única, Fvs ligados por dissulfeto (sdFv) e fragmentos que compreendem um domínio V<sub>L</sub> ou V<sub>H</sub>. Os fragmentos de ligação ao antígeno, incluindo anticorpos de cadeia única, pode compreender a(s) região(ões) variável(eis) isoladamente ou em combinação com a totalidade ou uma parte dos seguintes: região *hinge*, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. Estão também incluídos na presente invenção fragmentos de ligação ao antígeno que compreendem qualquer combinação de região(ões) variável(eis) com uma região *hinge*, domínios CH1, CH2, CH3 e CL. De preferência, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmo são humanos, murinos (por exemplo, camundongo ou rato), burros, ovelhas, coelhos, cabras, cobaias, camelídeos, cavalos ou galinhas.

[0088] Os anticorpos da presente invenção podem ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos ou de maior multiespecificidade. Os anticorpos multiespecíficos podem ser específicos para epítomos diferentes de TF ou podem ser específicos para TF, bem 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; Patentes U.S. N<sup>os</sup> 4 474 893; 4 714 681; 4 925 648; 5 573 920; 5 601 819; Kostelny *et al.*, 1992, *J. Immunol.* 148:1547-1553.

[0089] Os anticorpos da presente invenção podem ser descritos ou especificados em termos das CDRs em particular que eles compreendem. Os limites precisos da sequência de aminoácidos de uma dada CDR ou FR

podem ser rapidamente determinados utilizando qualquer um de vários esquemas bem conhecidos, incluindo aqueles descritos por Kabat *et al.* (1991), “*Sequences of Proteins of Immunological Interest*”, 5a Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (Esquema de numeração de “Kabat”); Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948 (Esquema de numeração de “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 pode variar dependendo do esquema usado para identificação. Em algumas modalidades, deve-se entender que uma “CDR” ou “região determinante de complementaridade”, 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) abrangem uma CDR (ou a específica) como definida por qualquer um dos esquemas mencionados acima. Por exemplo, quando é afirmado que uma CDR em particular (por exemplo, uma CDR-H3) contém uma sequência de aminoácidos de uma CDR correspondente em uma dada sequência de aminoácidos da região V<sub>H</sub> ou V<sub>L</sub>, entende-se que tal CDR tem uma sequência da CDR correspondente (por exemplo, CDR-H3) dentro da região variável, conforme definida por qualquer um dos esquemas mencionados antes. O esquema para identificação de uma CDR ou CDRs em particular pode ser

especificado, tal como a CDR definida pelo método de Kabat, Chothia, AbM ou IMGT.

[0090] As sequências de CDRs dos anticorpos anti-TF dos conjugados fármaco-anticorpo anti-TF aqui providos são de acordo com o esquema de numeração IMGT como descrito em Lefranc, M. P. *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27, 55-77.

[0091] Em certas modalidades, os anticorpos da invenção compreendem uma ou mais CDRs do anticorpo 011. Ver WO 2011/157741 e WO 2010/066803. A invenção abrange um anticorpo ou derivado do mesmo que compreendem uma domínio variável da cadeia pesada ou leve, o dito domínio variável compreendendo (a) um conjunto de três CDRs, em que o dito conjunto de CDRs são do anticorpo monoclonal 011, e (b) um conjunto de quatro regiões *framework*, em que o dito conjunto de regiões *framework* difere do conjunto de regiões *framework* no anticorpo monoclonal 011, e em que o dito anticorpo ou seu derivado se liga de modo imuno específico a TF. Em certas modalidades, o anticorpo anti-TF é 011. O anticorpo 011 é também conhecido como tisetumabe.

[0092] Em um aspecto, são providos anticorpos anti-TF que competem com tisetumabe pela ligação a TF. São também providos anticorpos anti-TF que se ligam ao mesmo epítipo que tisetumabe.

[0093] Em um aspecto, é provido um anticorpo anti-TF que compreende 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 das sequências de CDR de tisetumabe.

[0094] Em um aspecto, é provido um anticorpo anti-TF que compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende (i) CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:1, (ii) CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:2 e (iii) CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:3; e/ou em que a região variável da cadeia leve compreende (i) CDR-L1

compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:4, (ii) CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:5 e (iii) CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[0095] Um anticorpo anti-TF aqui descrito pode compreender qualquer sequência *framework* adequada do domínio variável, desde que o anticorpo retenha a capacidade para ligar-se a TF (por exemplo, TF humano). Neste relatório descritivo, as regiões *framework* da cadeia pesada são designadas “HC-FR1-FR4”, e as regiões *framework* da cadeia leve são designadas “LC-FR1-FR4”. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência *framework* do domínio variável da 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 *framework* do domínio variável da cadeia leve de SEQ ID NO:13, 14, 15 e 16 (LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 e LC-FR4, respectivamente).

[0096] Em uma modalidade, um anticorpo anti-TF compreende um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência *framework* e regiões hipervariáveis, em que a sequência *framework* compreende as sequências de aminoácidos HC-FR1-HC-FR4 de SEQ ID NO:9 (HC-FR1), SEQ ID NO:10 (HC-FR2), SEQ ID NO:11 (HC-FR3) e SEQ ID NO:12 (HC-FR4), respectivamente; a CDR-H1 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:1; a CDR-H2 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:2; e a CDR-H3 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

[0097] Em uma modalidade, um anticorpo anti-TF compreende um domínio variável da cadeia leve compreendendo uma sequência *framework* e regiões hipervariáveis, em que a sequência *framework* compreende as sequências de aminoácidos LC-FR1-LC-FR4 de SEQ ID NO:13 (LC-FR1), SEQ ID NO:14 (LC-FR2), SEQ ID NO:15 (LC-FR3) e SEQ ID NO:16 (LC-

FR4), respectivamente; a CDR-L1 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:4; a CDR-L2 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:5; e a CDR-L3 compreende a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6.

[0098] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, o domínio variável da cadeia pesada compreende a sequência de aminoácidos de:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVR  
QAPGKGLEWVSSISGSGDYTTYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS  
LRAEDTAVYYCARSPWGYLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7) e o  
domínio variável da cadeia leve compreende a sequência de aminoácidos de  
DIQMTQSPPSLSASAGDRVITTCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIY  
AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNYPYTF  
GQGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

[0099] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências de CDRs da 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 (ARSPWGYLDS (SEQ ID NO:3)).

[00100] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências FR da cadeia pesada compreendem as seguintes:

- a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9));
- b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10));
- c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)); and
- d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)).

[00101] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências de CDRs da 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)).

[00102] Em algumas modalidades dos anticorpos anti-TF aqui descritos, as sequências FR da cadeia leve compreendem as seguintes:

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

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

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

and

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

[00103] Em algumas modalidades, é provido um anticorpo anti-TF que se liga a TF (por exemplo, TF humano), em que o anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que o anticorpo compreende:

(a) um domínio variável da cadeia pesada que compreende:

(1) uma HC-FR1 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:9;

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

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

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

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

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

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

e/ou

(b) um domínio variável da cadeia leve que compreende:

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

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

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

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

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

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

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

[00104] Em um aspecto, é provido um anticorpo anti-TF que compreende um domínio variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 ou que compreende um domínio variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8. Em um aspecto, é provido um anticorpo anti-TF que compreende um domínio variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e que compreende um domínio variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

[00105] Em algumas modalidades, é provido um anticorpo anti-TF que

compreende um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, um domínio variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 contém substituições (por exemplo, substituições conservadoras), inserções ou deleções em relação à sequência de referência e retém a capacidade para ligar-se a um TF (por exemplo, TF humano). Em certas modalidades, no total, de 1 a 10 aminoácidos foram substituídos, inseridos e/ou deletados na SEQ ID NO:7. Em certas modalidades, as substituições, inserções ou deleções (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos) ocorrem em regiões fora das CDRs (ou seja, nas FRs). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência do domínio variável da cadeia pesada de SEQ ID NO:7, incluindo modificações pós-traducionais daquela sequência. Em uma modalidade específica, o domínio variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou três CDRs selecionadas dentre: (a) CDR-H1 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:1, (b) CDR-H2 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:2 e (c) CDR-H3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:3.

[00106] Em algumas modalidades, é um anticorpo anti-TF que compreende um domínio variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, um domínio variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos tendo pelo menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%,

90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8 contém substituições (por exemplo, substituições conservadoras), inserções, ou deleções em relação à sequência de referência e retenha a capacidade para ligar-se a um TF (por exemplo, TF humano). Em certas modalidades, no total, de 1 a 10 aminoácidos foram substituídos, inseridos e/ou deletados na SEQ ID NO:8. Em certas modalidades, as substituições, inserções, ou deleções (por exemplo, 1, 2, 3, 4, ou 5 aminoácidos) ocorrem em regiões fora das CDRs (ou seja, nas FRs). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende uma sequência do domínio variável da cadeia leve de SEQ ID NO:8, incluindo modificações pós-traducionais daquela sequência. Em uma modalidade específica, o domínio variável da cadeia leve compreende uma, duas ou três CDRs selecionadas dentre: (a) CDR-L1 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:4, (b) CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:5 e (c) CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6.

[00107] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF compreende um domínio variável da cadeia pesada como em qualquer uma das modalidades providas acima, e um domínio variável da cadeia leve como em qualquer uma das modalidades providas acima. Em uma modalidade, o anticorpo compreende a sequência do domínio variável da cadeia pesada de SEQ ID NO:7 e a sequência do domínio variável da cadeia leve de SEQ ID NO:8, incluindo modificações pós-traducionais daquelas sequências.

[00108] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF compreende: i) uma CDR1 da cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 1, uma CDR2 da cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 2, uma CDR3 da cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 3; e ii) uma CDR1 da cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 4, uma CDR2 da cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 5, uma CDR3 da cadeia leve

estabelecida na SEQ ID NO: 6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00109] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF compreende: i) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável da cadeia pesada estabelecida na SEQ ID NO: 7, e ii) uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica a uma região variável da cadeia leve estabelecida na SEQ ID NO: 8.

[00110] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é um anticorpo monoclonal.

[00111] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é tisetumabe, que é também conhecido como anticorpo 011 como descrito em WO 2011/157741 e WO 2010/066803.

[00112] Os anticorpos da presente invenção podem também ser descritos ou especificados em termos de sua afinidade de ligação ao TF. As afinidades de ligação preferidas incluem aquelas com uma constante de dissociação ou  $K_d$  inferior a  $5 \times 10^{-2}$  M,  $10^{-2}$  M,  $5 \times 10^{-3}$  M,  $10^{-3}$  M,  $5 \times 10^{-4}$  M,  $10^{-4}$  M,  $5 \times 10^{-5}$  M,  $10^{-5}$  M,  $5 \times 10^{-6}$  M,  $10^{-6}$  M,  $5 \times 10^{-7}$  M,  $10^{-7}$  M,  $5 \times 10^{-8}$  M,  $10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-9}$  M,  $10^{-9}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M,  $10^{-10}$  M,  $5 \times 10^{-11}$  M,  $10^{-11}$  M,  $5 \times 10^{-12}$  M,  $10^{-12}$  M,  $5 \times 10^{-13}$  M,  $10^{-13}$  M,  $5 \times 10^{-14}$  M,  $10^{-14}$  M,  $5 \times 10^{-15}$  M ou  $10^{-15}$  M.

[00113] Há cinco classes de imunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, tendo as cadeias pesadas designadas  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  e  $\mu$ , respectivamente. As classes  $\gamma$  e  $\alpha$  são subdivididas ainda em subclasses por exemplo, os humanos expressam as seguintes subclasses: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Os anticorpos IgG1 podem existir em múltiplas variantes polimórficas denominadas alotipos (revisado em Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs*, Vol. 1 Issue 4 1-7), sendo qualquer um desses adequados para uso em algumas modalidades do presente. As variantes alotípicas comuns em populações humanas são aquelas designadas pelas letras a, f, n, z ou combinações das

mesmas. Em qualquer uma das modalidades do presente, o anticorpo pode compreender uma região Fc da cadeia pesada compreendendo uma região Fc de IgG humana. Em modalidades adicionais, a região Fc de IgG humana compreende uma IgG1 humana.

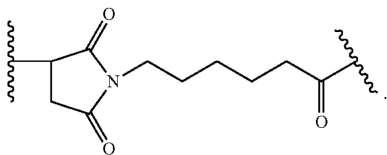
[00114] Os anticorpos também incluem derivados que são modificados, ou seja, pela ligação covalente de qualquer tipo de molécula ao anticorpo, de tal modo que a ligação covalente não impeça o anticorpo de se ligar ao TF ou de exercer um efeito citostático ou citotóxico sobre células HD. Por exemplo, mas não a título de limitação, os derivados do anticorpo incluem anticorpos que foram modificados, por exemplo, por glicosilação, acetilação, PEGuilação, fosforilação, amidação, derivatização por grupos protetores/bloqueadores conhecidos, clivagem proteolítica, ligação a um ligante celular ou outra proteína etc. Qualquer uma de inúmeras modificações químicas pode realizada por técnicas conhecidas, incluindo, entre outras, clivagem química específica, acetilação, formilação, síntese metabólica de tunicamicina etc. Além disso, o derivado pode conter um ou mais aminoácidos não clássicos.

#### B. Estrutura do conjugado fármaco-anticorpo

[00115] Em alguns aspectos, os conjugados fármaco-anticorpo anti-TF aqui descritos compreendem um *linker* entre um anticorpo anti-TF, ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, e um fármaco citostático ou citotóxico. Em algumas modalidades, o *linker* é um *linker* não clivável. Em algumas modalidades, o *linker* é um *linker* clivável.

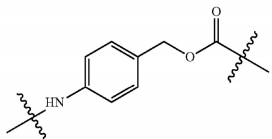
[00116] Em algumas modalidades, o linker é um peptídeo de ligação clivável que compreende maleimido caproíla (MC), o dipeptídeo valina-citrulina (vc) e p-aminobenzilcarbamato (PAB). Em algumas modalidades, o peptídeo de ligação clivável possui a fórmula: MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



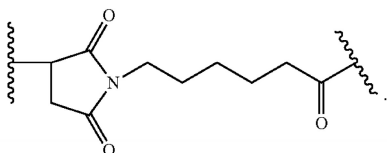
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00117] Em algumas modalidades, o *linker* é um peptídeo de ligação clivável que compreende maleimido caproíla (MC). Em algumas modalidades, o peptídeo de ligação clivável possui a fórmula: MC-, em que:

a) MC é:

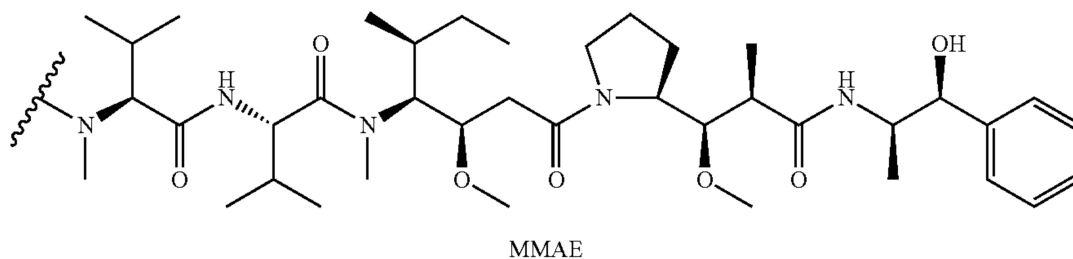


[00118] Em algumas modalidades, o *linker* é ligado a resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF, ou de seu fragmento de ligação ao antígeno, obtidos por redução parcial ou completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o *linker* é ligado a resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF, ou de seu fragmento de ligação ao antígeno, obtidos por redução parcial do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o *linker* é ligado a resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF, ou de seu fragmento de ligação ao antígeno, obtidos por redução completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno.

[00119] Em alguns aspectos, os conjugados fármaco-anticorpo anti-TF aqui descritos compreendem um *linker* como aqui descrito entre um anticorpo anti-TF, ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, e um

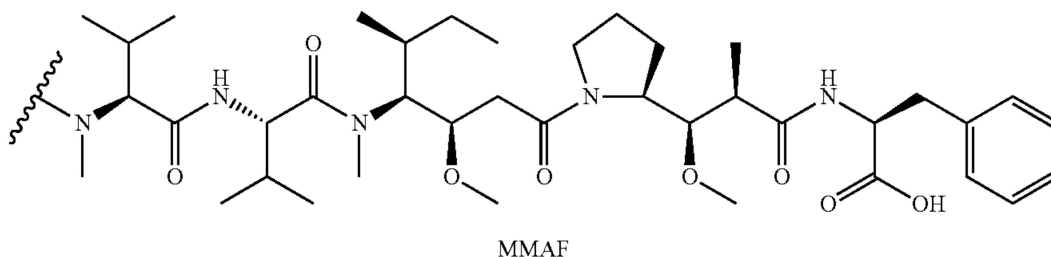
fármaco citostático ou citotóxico. Auristatinas demonstraram interferir com a dinâmica dos microtúbulos, a hidrólise de GTP e a divisão nuclear e celular (Ver Woyke *et al* (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12) : 3580-3584) e têm atividade contra câncer (Ver Patente U.S. Nº 5 663 149) e antifúngica (Ver Pettit *et al.*, (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965). Por exemplo, a auristatina E pode ser reagida com ácido paraacetilbenzoico ou ácido benzoilvalérico para produzir AEB e AEVB, respectivamente. Outros derivados típicos de auristatina incluem AFP, MMAF (monometil auristatina F) e MMAE (monometil auristatina E). Auristatinas adequadas e análogos, derivados e pró-fármacos de auristatinas, bem como *linkers* adequados para conjugação de auristatinas a Abs, são descritos em, por exemplo, as Patentes U.S. Nºs 5 635 483, 5 780 588 e 6 214 345 e nas Publicações de Pedidos de Patente Internacional WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 e WO205082023. Em algumas modalidades dos conjugados fármaco-anticorpo anti-TF aqui descritos, o fármaco citostático 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.

[00120] Em uma modalidade, a auristatina é monometil auristatina E (MMAE):



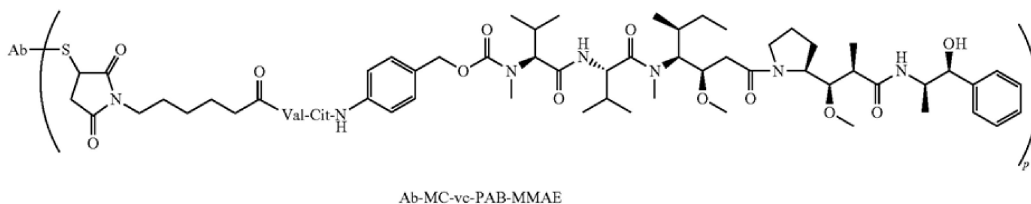
em que a linha ondulada indica o sítio de ligação para o *linker*.

[00121] Em uma modalidade, a auristatina é auristatina F (MMAF):



em que a linha ondulada indica o sítio de ligação para o *linker*.

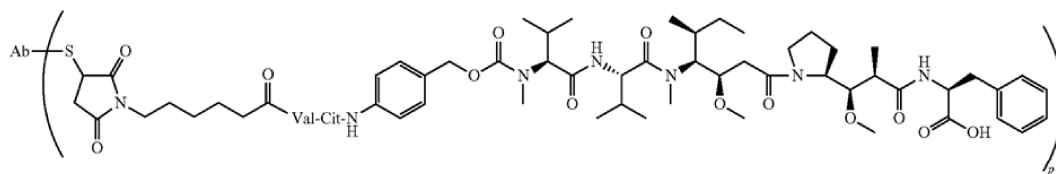
[00122] Em uma modalidade, o peptídeo de ligação clivável possui a fórmula: MC-vc-PAB-, e é ligado a MMAE. O *linker*-auristatina, MC-vc-PAB-MMAE resultante é também designado vcMMAE. A porção do *linker*-fármaco vcMMAE e métodos de conjugação são descritos em WO2004010957, US7659241, US7829531 e US7851437. Quando vcMMAE é ligado a um anticorpo anti-TF ou ao seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, a estrutura resultante é:



em que p indica um número de 1 a 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 seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito. Em uma modalidade, o valor médio de p em uma população de conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4. Em algumas modalidades, p é medido por cromatografia de interação hidrofóbica (HIC), por exemplo, separando espécies carregadas com o fármaco com base na hidrofobicidade crescente, com a forma não conjugada menos hidrofóbica eluindo em primeiro lugar e a forma mais hidrofóbica de 8 fármacos eluindo por último e a porcentagem da área de um pico representando a distribuição relativa das espécies de conjugados fármaco-anticorpo carregados com o fármaco em particular. Ver Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates*,

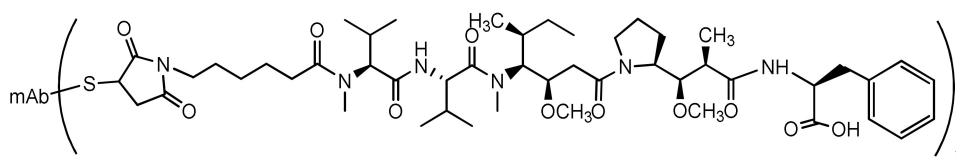
*Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Em algumas modalidades, p é medido por cromatografia líquida de fase reversa de alta eficiência (RP-HPLC), por exemplo, primeiramente realizando uma reação de redução para dissociar completamente as cadeias pesadas e leves do ADC, depois separando as cadeias leves e pesadas e suas formas correspondentes carregadas com fármaco em uma coluna RP, onde o pico percentual, proveniente da integração dos picos da cadeia leve e da cadeia pesada, combinados com a carga designada de fármaco para cada pico, é usado para calcular a razão média ponderada fármaco para anticorpo. Ver Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

[00123] Em uma modalidade, o peptídeo de ligação clivável possui a fórmula: MC-vc-PAB-, e é ligado a MMAF. O *linker*-auristatina resultante, MC-vc-PAB-MMAF é também designado vcMMAF. Em outra modalidade, um *linker* não clivável MC é ligado a MMAF. O *linker*-auristatina MC-MMAF é também designado mcMMAF. As porções *linker*-fármaco vcMMAF e mcMMAF e métodos de conjugação são descritos em WO2005081711 e US7498298. Quando vcMMAF ou mcMMAF é ligado a um anticorpo anti-TF ou a seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, a estrutura resultante é:



Ab-MC-vc-PAB-MMAF

OU



mAb-MC-MMAF

em que p indica um número de 1 a 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 seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito. Em uma modalidade, o valor médio de p em uma população de conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4. Em algumas modalidades, p é medido por cromatografia de interação hidrofóbica (HIC), por exemplo, separando espécies carregadas com o fármaco com base na hidrofobicidade crescente, com a forma não conjugada menos hidrofóbica eluindo em primeiro lugar e a forma mais hidrofóbica de 8 fármacos eluindo por último e a porcentagem da área de um pico representando a distribuição relativa das espécies de conjugados fármaco-anticorpo carregados com o fármaco em 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 fase reversa de alta eficiência (RP-HPLC), por exemplo, primeiramente realizando uma reação de redução para dissociar completamente as cadeias pesadas e leves do ADC, depois separando as cadeias leves e pesadas e suas formas correspondentes carregadas com fármaco em uma coluna RP, onde o pico percentual, proveniente da integração dos picos da cadeia leve e da cadeia pesada, combinados com a carga designada de fármaco para cada pico, é usado para calcular a razão média ponderada fármaco para anticorpo. Ver Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*.

[00124] Em uma modalidade, o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina.

### C. Ácidos nucleicos, células hospedeiras e métodos de produção

[00125] Em alguns aspectos, são também providos ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito. Além disso, são providos vetores que compreendem os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF ou seu fragmento de

ligação ao antígeno como aqui descrito. Além disso, são providas células hospedeiras que expressam os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito. Além disso, são providas células hospedeiras compreendendo os vetores que compreendem os ácidos nucleicos que codificam um anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito. Métodos para produção do anticorpo anti-TF, *linker* e o conjugado fármaco-anticorpo são descritos na Patente U.S. Nº 9 168 314.

[00126] Os anticorpos anti-TF aqui descritos podem ser preparados por técnicas recombinantes bem conhecidas, utilizando sistemas bem conhecidos de vetores de expressão e células hospedeiras. Em uma modalidade, os anticorpos são preparados em uma célula CHO utilizando o sistema de vetor de expressão GS como revelado em De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190, EP216846, Patente U.S. Nº 5 981 216, WO 87/04462, EP323997, Patente U.S. Nº 5 591 639, Patente U.S. Nº 5 658 759, EP338841, Patente U.S. Nº 5 879 936 e Patente U.S. Nº 5 891 693.

[00127] Depois de serem isolados e purificados do meio celular utilizando técnicas bem conhecidas na área, os anticorpos são conjugados com uma auristatina via um *linker* como descrito na Patente U.S. Nº 9 168 314.

[00128] Os anticorpos monoclonais anti-TF aqui descritos podem, por exemplo, ser produzidos pelo método de hibridoma, descrito pela primeira vez por Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495 (1975), ou podem ser produzidos por métodos do DNA recombinante. Anticorpos monoclonais podem também ser isolados de bibliotecas de anticorpos com expressão em fago, utilizando 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). Anticorpos monoclonais podem ser obtidos de qualquer fonte adequada. Assim, por exemplo, anticorpos monoclonais podem ser obtidos de hibridomas

preparados a partir de células B esplênicas murinas, obtidas de camundongos imunizados com um antígeno de interesse, por exemplo, em forma de células que expressam o antígeno na superfície, ou um ácido nucleico que codifica um antígeno de interesse. Anticorpos monoclonais podem também ser obtidos de hibridomas derivados de células que expressam anticorpos de humanos imunizados ou de mamíferos não humanos, tais como ratos, cães, primatas etc.

[00129] Em uma modalidade, o anticorpo da invenção é um anticorpo humano. Anticorpos monoclonais humanos direcionados contra o fator tecidual podem ser gerados utilizando camundongos transgênicos ou transcromossômicos carregando partes do sistema imune humano em vez do sistema de camundongo. Tais camundongos transgênicos ou transcromossômicos incluem os camundongos aqui referidos como camundongos HuMAb e camundongos KM, respectivamente, e são referidos coletivamente no presente como “camundongos transgênicos”.

[00130] O camundongo HuMAb contém um minilocus gênico de imunoglobulina humana que codifica sequências não rearranjadas da cadeia pesada ( $\mu$  e  $\gamma$ ) e cadeia leve  $\kappa$  de imunoglobulina humana, junto com mutações direcionadas que inativam os *loci* endógenos das cadeias  $\mu$  e  $\kappa$  (Lonberg, N. *et al.*, *Nature*, 368, 856-859 (1994)). Desse modo, os camundongos exibem expressão reduzida de IgM ou  $\kappa$  de camundongo e, em resposta à imunização, os transgenes introduzidos a cadeia pesada e leve humanas sobrem uma mudança de classe e mutação somática para gerar anticorpos monoclonais IgG, $\kappa$  humanos de alta afinidade (Lonberg, N. *et al.* (1994), *supra*; revisado em Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar. D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995) e Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)). A preparação de camundongos HuMAb é descrita detalhadamente em Taylor, L. *et al.*, *Nucleic Acids Research*.

20:6287-6295 (1992), Chen, J. *et al.*, *International Immunology*. 5:647-656 (1993), Tuailleon *et al.*, *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. *et al.*, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Ver também a Patente U.S. Nº 5 545 806, Patente U.S. Nº 5 569 825, Patente U.S. Nº 5 625 126, Patente U.S. Nº 5 633 425, Patente U.S. Nº 5 789 650, Patente U.S. Nº 5 877 397, Patente U.S. Nº 5 661 016, Patente U.S. Nº 5 814 318, Patente U.S. Nº 5 874 299, Patente U.S. Nº 5 770 429, Patente U.S. Nº 5 545 807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 e WO 01/09187.

[00131] Os camundongos HCo7 possuem um rompimento (*disruption*) JKD em seus genes endógenos da cadeia leve (kappa) (como descrito em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), um rompimento CMD em seus genes endógenos da cadeia pesada (como descrito no Exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene KCo5 da cadeia leve kappa humana (como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) e um transgene HCo7 da cadeia pesada humana (como descrito na Patente U.S. Nº 5 770 429).

[00132] Os camundongos HCo12 possuem um rompimento JKD em seus genes endógenos da cadeia leve (kappa) (como descrito em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830 (1993)), um rompimento CMD em seus genes endógenos da cadeia pesada (como descrito no Exemplo 1 de WO 01/14424), um transgene KCo5 da cadeia leve kappa humana (como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)) e um transgene HCo12 da cadeia pesada humana (como descrito no Exemplo 2 de WO 01/14424).

[00133] A linhagem HCo17 de camundongos transgênicos (ver também US 2010/0077497) foi gerada pela injeção concomitante do inserto de pHc2 com 80 kb (Taylor *et al.* (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), do inserto Kb de pVX6 e um fragmento cromossômico artificial com -460 kb de

leveduras do cromossomo yIgH24. Essa linhagem recebeu o nome de (HCo17) 25950. A linhagem (HCo17) 25950 foi então criada com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrita no Exemplo 1 da 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 camundongos resultantes expressam transgenes da cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina humana em um *background* homozigoto para rompimento dos *loci* endógenos de cadeia pesada e leve kappa de camundongos.

[00134] A linhagem HCo20 de camundongos transgênicos é o resultado de uma injeção concomitante do transgene pHC2 do minilocus 30 de cadeia pesada, YAC yIgH10 contendo a região variável da linhagem germinativa (Vh) e da construção pVx6 do minilocus (descrito em WO09097006). A linhagem (HCo20) foi então criada com camundongos compreendendo a mutação CMD (descrito no Exemplo 1 da 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 10 transgenes da cadeia pesada e leve kappa de imunoglobulina humana em um *background* homozigoto para rompimento dos *loci* endógenos da cadeia pesada e leve kappa de camundongos.

[00135] A fim de gerar camundongos HuMab com os efeitos salutares da linhagem Balb/c, camundongos HuMab foram cruzados com camundongos KCO05 [MIK] (Balb) que foram gerados por retrocruzamento da linhagem KC05 (como descrito em Fishwild et (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851) com camundongos Balb/c do tipo selvagem para gerar camundongos como descrito em WO09097006. Com esse cruzamento, foram criados híbridos de Balb/c para as linhagens HCo12, HCo17 e HCo20.

[00136] Na linhagem de camundongos KM, o gene endógeno da cadeia

leve kappa de camundongo foi rompido de modo homozigoto como descrito em Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820 (1993) e o gene endógeno da cadeia pesada de camundongo foi rompido de modo homozigoto como descrito no Exemplo 1 de WO 01/09187. Essa linhagem de camundongo carrega um transgene da cadeia leve kappa humana, KCo5, como descrito em Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996). Essa linhagem de camundongo também carrega um transcromossomo da cadeia pesada humana composto pelo fragmento hCF do cromossomo 14 (SC20) como descrito em WO 02/43478.

[00137] Esplenócitos desses camundongos transgênicos podem ser usados para gerar hibridomas que secretam anticorpos monoclonais humanos de acordo com técnicas bem conhecidas. Anticorpos monoclonais ou policlonais humanos da presente invenção ou anticorpos da presente invenção originários de outras espécies podem também ser gerados de modo transgênico através da geração de outro mamífero não humano ou planta que seja transgênico para as sequências de interesse da cadeia pesada e leve de imunoglobulinas e produção do anticorpo de forma recuperável através do mesmo. Em conexão com a produção transgênica em mamíferos, anticorpos podem ser produzidos em e recuperados do leite de cabras, vacas ou de outros mamíferos. Ver, por exemplo, a Patente U.S. Nº 5 827 690, Patente U.S. Nº 5 756 687, Patente U.S. Nº 5 750 172 e Patente U.S. Nº 5 741 957.

[00138] Além disso, anticorpos humanos da presente invenção ou anticorpos da presente invenção de outras espécies podem ser gerados através de tecnologias do tipo *display* (expressão), incluindo, entre outras, expressão em fagos, expressão em retrovírus, expressão em ribossomos e outras técnicas, empregando técnicas bem conhecidas na área, e as moléculas resultantes podem ser submetidas à maturação adicional, tal como maturação por afinidade, como tais técnicas são bem conhecidas na área (Ver, por exemplo, Hoogenboom *et al.*, *J. Mol. Biol.* 227(2):381-388 (1992) (expressão

em fagos), Vaughan *et al.*, *Nature Biotech*, 14:309 (1996) (expressão em fagos), Hanes e Pluchau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997) (expressão em ribossomos), Parmley e Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988) (expressão em 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 U.S. No 5,733,743). Se as tecnologias de *display* forem utilizadas para produzir anticorpos que não são humanos, tais anticorpos podem ser humanizados.

### III. Métodos de tratamento

#### A. Câncer cervical

[00139] O câncer cervical permanece uma das principais causas de morte relacionada ao câncer em mulheres apesar dos avanços no rastreamento, diagnóstico, prevenção e tratamento. É responsável por ~4% de todos os casos de câncer recentemente diagnosticados e 4% de todos os óbitos por câncer. Ver Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. O câncer cervical é o 7º tipo de câncer feminino mais comum em todo o mundo e o 16º câncer mais comum na União Europeia. Dependendo do estágio na apresentação inicial, haverá recorrência do câncer cervical 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 em até 2 anos do tratamento inicial e pode ser observada em vários sítios. A quimioterapia é o tratamento padrão para essas pacientes. Ver Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895. A mediana de sobrevida global ultrapassa um ano agora, contudo, a sobrevida relativa em cinco anos para câncer cervical no estágio IV é de apenas 15%, demonstrando a alta necessidade de métodos melhorados para o tratamento de câncer cervical.

[00140] A invenção provê métodos para o tratamento de câncer cervical com um conjugado fármaco-anticorpo aqui descrito. Em um aspecto

preferido, o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em um aspecto, os conjugados fármaco-anticorpo aqui descrito são para uso em um método de tratamento de câncer cervical em um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebeu anteriormente tratamento para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu pelo menos um tratamento anterior para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo foi anteriormente tratado com bevacizumabe. Em algumas modalidades, o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe. Em algumas modalidades, o indivíduo não é candidato para terapia curativa. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia e/ou terapia de exenteração. Em algumas modalidades, a terapia curativa é radioterapia. Em algumas modalidades, a terapia curativa é terapia de exenteração. Em uma modalidade específica, o indivíduo é um humano.

[00141] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso, um carcinoma espinocelular, um carcinoma de pequenas células, um tumor neuroendócrino, um carcinoma de células vítreas (*glassy*) ou um adenocarcinoma viloglandular. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma espinocelular. 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 espinocelular. Em algumas modalidades, pelo menos aproximadamente 0,1%, pelo menos aproximadamente 1%, pelo menos aproximadamente 2%, pelo menos aproximadamente 3%, pelo menos aproximadamente 4%, pelo menos aproximadamente 5%, pelo menos aproximadamente 6%, pelo menos aproximadamente 7%, pelo menos aproximadamente 8%, pelo menos aproximadamente 9%, pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos

aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% das células do câncer cervical expressam TF. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada por imuno-histoquímica (IHC). Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada por citometria de fluxo. Em algumas modalidades, a porcentagem de células que expressam TF é determinada por um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).

[00142] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos, o câncer cervical é um câncer cervical no estágio 0, 1, 2, 3 ou 4 I. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um câncer cervical no estágio 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A ou 4B. Em algumas modalidades, o câncer cervical é classificado pelo sistema de estadiamento da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). Em algumas modalidades, o estadiamento tem por base o exame clínico. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 0, o carcinoma está confinado à camada superficial (revestimento celular) da cérvix. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 1, o carcinoma cresceu aprofundando-se na cérvix, mas ainda não se espalhou para além dela. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 1A, o carcinoma invasivo pode ser diagnosticado somente por microscopia e a invasão mais profunda é inferior a 5 mm e a maior extensão é inferior a 7 mm. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 1B, as lesões são clinicamente visíveis e estão limitadas à cérvix uterina. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 2, houve invasão pelo carcinoma cervical para além do útero, mas não até a parede pélvica ou até o terço inferior da vagina. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 2A, não há invasão parametrial. Em algumas modalidades, no câncer cervical

estágio 2B, há invasão parametrial. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 3, o tumor estende-se até a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou mau funcionamento do rim. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 3A, o tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão para a parede pélvica. Em algumas modalidades, no estágio 3B, o câncer cervical estende-se até a parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou mau funcionamento do rim. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 4, o carcinoma estendeu-se para além do pelve verdadeiro ou envolveu a mucosa da bexiga ou do reto. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 4A, o tumor espalhou-se para órgãos adjacentes. Em algumas modalidades, no câncer cervical estágio 4B, o tumor espalhou-se para órgãos distantes. Em algumas modalidades, o câncer cervical é um câncer cervical avançado, tal como câncer cervical grau 3 ou grau 4. Em algumas modalidades, o câncer cervical avançado é câncer cervical metastático. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer cervical 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.

[00143] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos, o indivíduo foi tratado anteriormente para o câncer cervical. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu ao tratamento (por exemplo, o indivíduo apresentou progressão da doença durante o tratamento). Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo não foram um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF como aqui descrito. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe, bevacizumabe ou qualquer combinação dos

mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente terapêutico à base de platina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram gencitabina e fluorouracila. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi bevacizumabe. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram selecionados dentre o grupo que consiste em um agente quimioterápico, pemetrexede, nab-paclitaxel, vinorelbina, bevacizumabe, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, topotecano, uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe e cisplatina, uma combinação de bevacizumabe e carboplatina, uma combinação de paclitaxel e topotecano, uma combinação de bevacizumabe e topotecano, uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel e uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente quimioterápico. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou

mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com irradiação e não respondeu à irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu ao tratamento com um ou dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu ao tratamento com um esquema anterior de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo não respondeu ao tratamento com dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00144] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos, o indivíduo foi tratado anteriormente para o câncer cervical com um ou mais agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo não foram um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF como aqui descrito. Em algumas modalidades, um ou mais

dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe, bevacizumabe ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente terapêutico à base de platina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram gencitabina e fluorouracila. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi bevacizumabe. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram selecionados dentre o grupo que consiste em um agente quimioterápico, pemetrexede, nab-paclitaxel, vinorelbina, bevacizumabe, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, topotecano, uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe e cisplatina, uma combinação de bevacizumabe e carboplatina, uma combinação de paclitaxel e topotecano, uma combinação de bevacizumabe e topotecano, uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel e uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente quimioterápico. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes

terapêuticos administrados ao indivíduo foi paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu tratamento para o câncer cervical com irradiação e sofreu recidiva após o tratamento com irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais do que dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com um ou dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com um esquema anterior de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00145] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos,

o indivíduo foi tratado anteriormente para o câncer cervical com um ou mais agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o indivíduo apresentou progressão da doença após o tratamento. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo não foram um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF como aqui descrito. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe, bevacizumabe ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente terapêutico à base de platina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram gencitabina e fluorouracila. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi bevacizumabe. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foram selecionados dentre o grupo que consiste em um agente quimioterápico, pemetrexede, nab-paclitaxel, vinorelbina, bevacizumabe, cisplatina, carboplatina, paclitaxel, topotecano, uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe e cisplatina, uma combinação de bevacizumabe e carboplatina, uma combinação de paclitaxel e topotecano, uma combinação de bevacizumabe e topotecano, uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel, uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel e uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e

topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi um agente quimioterápico. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e cisplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e carboplatina. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe e topotecano. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, carboplatina e paclitaxel. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos administrados ao indivíduo foi uma combinação de bevacizumabe, paclitaxel e topotecano. Em algumas modalidades, o indivíduo recebeu anteriormente tratamento para o câncer cervical com irradiação e apresentou progressão da doença após o tratamento com irradiação. Em algumas modalidades, o indivíduo apresentou progressão da doença após o tratamento com não mais do que dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo apresentou

progressão da doença após o tratamento com um ou dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo apresentou progressão da doença após o tratamento com um esquema anterior de tratamento sistêmico. Em algumas modalidades, o indivíduo apresentou progressão da doença após o tratamento com dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

#### B. Vias de administração

[00146] Um conjugado fármaco-anticorpo, ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito, pode ser administrado por qualquer via e modo adequados. Algumas vias de administração do conjugado fármaco-anticorpo da presente invenção são bem conhecidas na técnica e podem ser selecionadas por qualquer técnico no assunto. Em uma modalidade, o conjugado fármaco-anticorpo é administrado por via parenteral. Administração parenteral refere-se a modos de administração diferentes de administração enteral e tópica, normalmente por injeção, e incluem injeção e infusão epidérmica, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, intratendinosa, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, intracraniana, intratorácica, epidural e intraesternal. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado fármaco-anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é injeção ou infusão intravenosa. Em algumas modalidades, a via de administração de um conjugado fármaco-anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é infusão intravenosa.

#### C. Dose e frequência de administração

[00147] Em um aspecto, a presente invenção provê métodos de tratamento de um indivíduo com câncer cervical, como aqui descrito, com uma dose em particular de um conjugado fármaco-anticorpo, ou de seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, em que o indivíduo

recebe o conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito com uma frequência em particular.

[00148] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado ao indivíduo a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1 mg/kg do peso corporal do indivíduo. Em certas modalidades, a dose é aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg ou aproximadamente 2,1 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é aproximadamente 2,0 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 fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina.

[00149] Em uma modalidade dos métodos ou usos ou produto para uso aqui providos, um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado ao indivíduo a uma dose que varia entre aproximadamente 0,65 mg/kg e 2,1 mg/kg do peso corporal do indivíduo. Em certas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,75 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,85 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg ou aproximadamente 2,1 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é aproximadamente 1,3 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é aproximadamente 2,0 mg/kg. Em certas modalidades, a dose é 0,65

mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,75 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,85 mg/kg, 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 0,65 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é 0,9 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é 1,3 mg/kg. Em uma modalidade, a dose é 2,0 mg/kg. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, para um indivíduo com peso acima de 100 kg, a dose do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF administrado é a quantidade que seria administrada se o indivíduo pesasse 100 kg. Em algumas modalidades, para um indivíduo com peso acima de 100 kg, a dose do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF administrado é 65 mg, 90 mg, 130 mg ou 200 mg.

[00150] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado uma vez aproximadamente a cada 1 semana, uma vez aproximadamente a cada 2 semanas, uma vez aproximadamente a cada 3 semanas ou uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em uma modalidade, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em uma modalidade, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg e administrada

uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a

cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a

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

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

algumas modalidades, a dose é aproximadamente 2,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 2,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,7 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,75 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,8 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,85

mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,85 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,0 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,1 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 1 semana. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 2 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,2 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e administrada uma vez

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

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

algumas modalidades, a dose é 2,0 mg/kg e administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina e a dose é diminuída para 1,3 mg/kg se ocorrerem um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e administrada uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 1,3 mg/kg e administrada uma vez a cada 3 semanas e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina e a dose é diminuída para 0,9 mg/kg se ocorrerem um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,9 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada semana e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 0,9 mg/kg e administrada uma vez a cada semana e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é aproximadamente 0,65 mg/kg e administrada uma vez aproximadamente a cada semana e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, a dose é 0,65 mg/kg e administrada uma vez a cada semana e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, para um indivíduo com peso acima de 100 kg, a dose do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF administrado é a quantidade que seria administrada se o peso do indivíduo pesasse 100 kg. Em algumas modalidades, para um indivíduo com peso acima de 100 kg, a dose do conjugado fármaco-anticorpo anti-TF administrado é 65 mg, 90 mg, 130 mg, ou 200 mg.

[00151] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado ao indivíduo em uma dose fixa entre 50 mg e 200 mg, tal como uma dose de 50 mg ou uma dose de 60 mg ou uma dose de 70 mg ou uma dose de 80 mg ou uma dose de 90 mg ou uma dose de 100 mg ou

uma dose de 110 mg ou uma dose de 120 mg ou uma dose de 130 mg ou uma dose de 140 mg ou uma dose de 150 mg ou uma dose de 160 mg ou uma dose de 170 mg ou uma dose de 180 mg ou uma dose de 190 mg ou uma dose de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 1 semana, uma vez aproximadamente a cada 2 semanas, uma vez aproximadamente a cada 3 semanas ou uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 3 semanas (por exemplo,  $\pm$  3 dias). Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina.

[00152] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito é administrado ao indivíduo em uma dose *flat* entre 50 mg e 200 mg, tal como uma dose de 50 mg ou uma dose de 60 mg ou uma dose de 70 mg ou uma dose de 80 mg ou uma dose de 90 mg ou uma dose de 100 mg ou uma dose de 110 mg ou uma dose de 120 mg ou uma dose de 130 mg ou uma dose de 140 mg ou uma dose de 150 mg ou uma dose de 160 mg ou uma dose de 170 mg ou uma dose de 180 mg ou uma dose de 190 mg ou uma dose de 200 mg. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 1 a 4 semanas. Em certas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 1 semana, uma vez aproximadamente a cada 2 semanas, uma vez aproximadamente a cada 3 semanas ou uma vez aproximadamente a cada 4 semanas. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez aproximadamente a cada 3 semanas (por exemplo,  $\pm$  3 dias). Em

algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas. Em algumas modalidades, a dose fixa é administrada ao indivíduo uma vez a cada 3 semanas e o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina.

[00153] Em algumas modalidades, um método de tratamento ou uso aqui descrito compreende ainda a administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados simultaneamente com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, tal como tisotumabe vedotina. Em algumas modalidades, um ou mais agentes terapêuticos adicionais e um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito são administrados sequencialmente.

#### D. Resultado do tratamento

[00154] Em um aspecto, um método de tratamento de câncer cervical com um conjugado fármaco-anticorpo, ou fragmentos de ligação ao antígeno do mesmo aqui descritos, melhora um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal. Em algumas modalidades, um ou mais dos efeitos terapêuticos são o tamanho do tumor derivado do câncer cervical, a taxa de resposta objetiva, a duração da resposta, o tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão, sobrevida global ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é o tamanho do tumor derivado do câncer cervical. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é redução do tamanho tumoral. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é doença estável. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é resposta parcial. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é resposta completa. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é a taxa de resposta objetiva. Em uma modalidade, um ou

mais dos efeitos terapêuticos é a duração da resposta. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é o tempo até a resposta. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é sobrevida livre de progressão. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é sobrevida global. Em uma modalidade, um ou mais dos efeitos terapêuticos é regressão do câncer.

[00155] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito pode incluir os seguintes critérios (Critérios RECIST 1.1):

	Categoria	Critérios
Com base em lesões alvo	Resposta completa (RC)	Desaparecimento de todas as lesões alvo. Quaisquer linfonodos patológicos devem ter redução no eixo curto para < 10 mm.
	Resposta parcial (RP)	Diminuição $\geq 30\%$ na soma do diâmetro mais longo (LD) de lesões alvo, tomando como referência a soma basal de LDs.
	Doença estável (DE)	Nem retração suficiente para qualificar-se para RP nem aumento suficiente para qualificar-se para DP, tomando como referência a menor soma de LDs enquanto no estudo.
	Doença progressiva (DP)	Aumento $\geq 20\%$ (e $\geq 5$ mm) na soma dos LDs de lesões alvo, tomando como referência a menor soma dos LDs alvo registrados enquanto no estudo ou o aparecimento de uma ou mais lesões novas.
Com base em lesões não alvo	rC	Desaparecimento de todas as lesões não alvo e normalização do nível do marcador tumoral. Todos os linfonodos devem ter tamanho não patológico (eixo curto < 10 mm).
	DE	Persistência de uma ou mais lesão(ões) não alvo e/ou manutenção do nível do marcador tumoral acima dos limites normais.
	DP	Aparecimento de uma ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesões não alvo existentes.

[00156] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, a eficácia do tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é avaliada medindo a taxa de resposta objetiva. Em algumas modalidades, a taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes com redução do tamanho tumoral de uma quantidade predefinida e por um período mínimo de time. Em algumas modalidades, a taxa de resposta objetiva baseia-se no RECIST v1.1. Em uma modalidade, a taxa de resposta objetiva é pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos

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

[00157] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui providos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é avaliada medindo o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos

aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 20%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 30%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 40%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 50%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 60%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 70%-80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 80%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 85%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 90%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 95%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 98%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 99%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em 100%. Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é medido por imagem de ressonância magnética (IRM). Em uma modalidade, o tamanho de um tumor derivado do câncer

cervical é medido por tomografia computadorizada (TC). Em algumas modalidades, o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é medido por exame pélvico. Ver Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[00158] Em uma modalidade dos métodos ou usos providos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito, tal como, por exemplo, tisetumabe vedotina, promove a regressão de um tumor derivado do câncer cervical. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regresses pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 10%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 20%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 30%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 40%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 50%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 60%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 70%-80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 80%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 85%. Em uma modalidade, um

tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 90%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 95%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 98%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride pelo menos aproximadamente 99%. Em uma modalidade, um tumor derivado do câncer cervical regride 100%. Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por imagem de ressonância magnética (IRM). Em uma modalidade, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por tomografia computadorizada (TC). Em algumas modalidades, a regressão de um tumor é determinada medindo o tamanho do tumor por exame pélvico. Ver Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[00159] Em algumas modalidades dos métodos ou usos aqui providos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito promove a regressão do número de tumores derivados do câncer cervical. Em algumas modalidades, a regressão do número de tumores é determinada detectando o número de tumores no indivíduo por exame de IRM, TC ou exame pélvico. Ver Choi *et al.*, 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205.

[00160] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é avaliada medindo o tempo de sobrevida livre de progressão após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7

meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos, ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 6 meses após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente um ano após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente dois anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente três anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente quatro anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00161] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é avaliada medindo o tempo de sobrevida global após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses,

pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 6 meses após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente um ano após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente dois anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente três anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente quatro anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00162] Em uma modalidade dos métodos ou usos aqui descritos, a resposta ao tratamento com um conjugado fármaco-anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno aqui descrito é avaliada medindo a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente

5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 6 meses após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente um ano após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente dois anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente três anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente quatro anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

#### E. Eventos adversos

[00163] Em um aspecto, um método de tratamento de câncer cervical com um conjugado fármaco-anticorpo, ou fragmentos de ligação ao antígeno do mesmo aqui descritos, resulta no desenvolvimento de um ou mais eventos adverso no indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade do evento

adverso. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos que o indivíduo desenvolve são anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica, deterioração da saúde física geral ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 1 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 2 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 1. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 2. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 4. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são ceratite e o agente terapêutico adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo recebe um tratamento com o agente terapêutico

adicional para eliminar ou reduzir a gravidade do evento adverso (por exemplo, conjuntivite e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento constitui compressas refrescantes para os olhos (por exemplo, THERAPEARL Eye Mask ou semelhante). Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são reação recorrente relacionada à infusão e o agente terapêutico adicional é um anti-histamínico, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são neutropenia e o agente terapêutico adicional é suporte com fator de crescimento (G-CSF).

[00164] Em um aspecto, o indivíduo tratado com um conjugado fármaco-anticorpo, ou fragmentos de ligação ao antígeno do mesmo aqui descritos, está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe um agente terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou reduzir a gravidade do evento adverso. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos que o indivíduo está em risco de desenvolver são anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica, deterioração da saúde física geral ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 1 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 2 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 1. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 2. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 4. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave. Em algumas modalidades, um ou mais

eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são conjuntivite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular, um colírio com esteroide, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas das modalidades da invenção, o indivíduo recebe um tratamento com o agente terapêutico adicional para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou reduzir a gravidade do evento adverso (por exemplo, conjuntivite e/ou ceratite). Em algumas modalidades, o tratamento constitui compressas refrescantes para os olhos (por exemplo, THERA PEARL Eye Mask ou semelhante). Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são uma reação recorrente relacionada à infusão o agente adicional é um anti-histamínico, acetaminofeno e/ou um corticosteroide. Em algumas modalidades, um ou mais eventos adversos são neutropenia e o agente adicional é suporte com fator de crescimento (G-CSF).

#### IV. Composições

[00165] Em alguns aspectos, são também providas composições (por exemplo, composição farmacêutica) que compreendem qualquer um dos conjugados fármaco-anticorpo anti-TF aqui descritos.

[00166] Formulações terapêuticas são preparadas para o armazenamento, misturando o ingrediente ativo tendo o grau desejado de pureza com veículos, excipientes ou estabilizantes farmacêuticamente

aceitáveis opcionais (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20a Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[00167] Os veículos, excipientes ou estabilizantes aceitáveis são não tóxicos aos destinatários nas doses e concentrações empregadas, e incluem tampões, antioxidantes incluindo ácido ascórbico, metionina, Vitamina E, metabissulfito de sódio; conservantes, isotônicos, estabilizantes, complexos metálicos (por exemplo, complexos Zn-proteína); agentes quelantes como EDTA e/ou tensoativos não iônicos.

[00168] Os tampões podem ser utilizados 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 que variam entre aproximadamente 50 mM e 250 mM. Os agentes de tamponamento adequados para uso com a presente invenção incluem ácidos orgânicos e inorgânicos e sais dos mesmos. Por exemplo, citrato, fosfato, succinato, tartarato, fumarato, gliconato, oxalato, lactato, acetato. Além disso, os tampões podem compreender histidina e sais de trimetilamina tais como Tris.

[00169] Conservantes podem ser adicionados para prevenir o crescimento microbiano, e estão tipicamente presentes em uma faixa entre aproximadamente 0,2%-1,0% (m/v). Os conservantes adequados para uso com a presente invenção incluem cloreto de octadecildimetilbenzilamônio; cloreto de hexametônio; haletos de benzalcônio (por exemplo, cloreto, brometo, iodeto), cloreto de benzetônio; timerosal, fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabenos tais como metil ou propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol, 3-pentano, e m-cresol.

[00170] Agentes de tonicidade, às vezes conhecidos como “estabilizantes” podem estar presentes para ajudar ou manter a tonicidade do líquido em uma composição. Quando usados com biomoléculas grandes com

carga tais como proteínas e anticorpos, eles são frequentemente denominados “estabilizantes” porque podem interagir com os grupos carregados das cadeias laterais de aminoácidos, reduzindo, assim, o potencial para interações inter e intramoleculares. Os agentes de tonicidade podem estar presentes em qualquer quantidade entre aproximadamente 0,1% e 25% em peso ou entre aproximadamente 1 e 5% em peso, levando em conta as quantidades relativas dos outros ingredientes. Em algumas modalidades, os agentes de tonicidade incluem álcoois poli-hídricos de açúcares, álcoois tri-hídricos de açúcares ou superiores, tais como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol e manitol.

[00171] Os excipientes adicionais incluem agentes que podem servir como um ou mais dos seguintes: (1) agentes de massa, (2) promotores da solubilidade, (3) estabilizantes e (4) e agentes que evitam a desnaturação ou aderência à parede do recipiente. Tais excipientes incluem: álcoois poli-hídricos de açúcares (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 açúcares tais como sacarose, lactose, lactitol, trealose, estaquiase, manose, sorbose, xilose, ribose, ribitol, mioiniositol, galactose, galactitol, glicerol, ciclitóis (por exemplo, inositol), polietilenoglicol; agentes redutores contendo enxofre, tais como ureia, glutathione, ácido tióctico, tioglicolato de sódio, tioglicerol,  $\alpha$ -monotioglicerol e tiosulfato de sódio; proteínas de baixo peso molecular tais como albumina sérica humana, albumina sérica bovina, gelatina ou outras imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; monossacarídeos (por exemplo, xilose, manose, frutose, glicose; dissacarídeos (por exemplo, lactose, maltose, sacarose); trissacarídeos tais como rafinose; e polissacarídeos tais como dextrina ou dextransa.

[00172] Tensoativos não iônicos ou detergentes (também conhecidos como “agentes hidratantes”) podem estar presentes para ajudar a solubilizar o agente terapêutico bem como proteger a proteína terapêutica contra agregação

induzida por agitação, o que também permite que a formulação seja exposta à tensão de cisalhamento na superfície sem causar desnaturação da proteína terapêutica ativa ou anticorpo. Os tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa entre aproximadamente 0,05 mg/mL e 1,0 mg/mL ou aproximadamente 0,07 mg/mL a 0,2 mg/mL. Em algumas modalidades, os tensoativos não iônicos estão presentes em uma faixa entre aproximadamente 0,001% e 0,1% m/v ou aproximadamente 0,01% a 0,1% m/v ou aproximadamente 0,01% a 0,025% m/v.

[00173] Os tensoativos não iônicos adequados incluem polissorbatos (20, 40, 60, 65, 80 etc.), polioxâmeros (184, 188 etc.), polióis PLURONIC®, TRITON®, monoéteres de polioxietileno sorbitano (TWEEN®-20, TWEEN®-80 etc.), laurmacrogol 400, polioxil 40 estearato, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno 10, 50 e 60, monoestearato de glicerol, éster de sacarose de ácidos graxos, metilcelulose e carboximetilcelulose. Os detergentes aniônicos que podem ser usados incluem lauril sulfato de sódio, dioctil sulfossucinato de sódio e dioctil sulfonato de sódio. Os detergentes catiônicos incluem cloreto de benzalcônio ou cloreto de benzetônio.

[00174] Formulações que compreendem um conjugado de anticorpo anti-TF aqui descrito para uso em métodos de tratamento aqui providos são descritas em WO2015/075201. Em algumas modalidades, um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF aqui descrito está em uma formulação compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF, histidina, sacarose e D-manitol, em que a formulação possui um pH próximo de 6,0. Em algumas modalidades, um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF aqui descrito está em uma formulação que compreende o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF a uma concentração de aproximadamente 10 mg/mL, histidina a uma concentração de aproximadamente 30 mM, sacarose a uma concentração de aproximadamente 88 mM, D-manitol a uma concentração de aproximadamente 165 mM, em que a formulação possui um pH próximo de

6,0. Em algumas modalidades, um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF aqui descrito está em uma formulação que compreende o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF 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 pH igual a 6,0. Em algumas modalidades, a formulação compreende tisetumabe 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 pH igual a 6,0.

[00175] Em algumas modalidades da invenção, uma formulação compreendendo o conjugado do anticorpo anti-TF aqui descrito não compreende um tensoativo (ou seja, é livre de tensoativo).

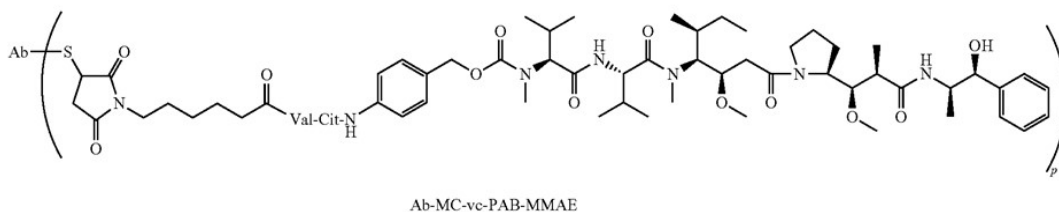
[00176] Para que sejam usadas para administração *in vivo*, as formulações devem ser estéreis. A formulação pode ser tornada estéril por filtração através de membranas para a filtração estéril. As composições terapêuticas da invenção são geralmente colocadas em um recipiente tendo uma porta de acesso estéril, por exemplo, uma bolsa de solução intravenosa ou frasco-ampola tendo uma tampa que pode ser perfurada por uma agulha de injeção hipodérmica.

[00177] A via de administração está de acordo com métodos conhecidos e aceitos, tais como bolus único ou múltiplo ou infusão durante um período longo de tempo de maneira adequada, por exemplo, injeção ou infusão por via subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-arterial, intralesional ou intra-articular, administração tópica, inalação ou por meios de liberação sustentada ou liberação prolongada.

[00178] A formulação da invenção pode também conter mais de um composto ativo, conforme necessário, para a indicação específica em tratamento, de preferência aqueles com atividades complementares que não afetem adversamente um ao outro. Alternativamente ou além de, a

composição pode compreender um agente citotóxico, citocina ou agente inibidor do crescimento. Tais moléculas estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para o fim pretendido.

[00179] A invenção provê composições que compreendem uma população de conjugados fármaco-anticorpo anti-TF, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos como aqui descritos, para uso em um método de tratamento de câncer cervical como aqui descrito. Em alguns aspectos, são providas composições que compreendem uma população de conjugados fármaco-anticorpo, em que os conjugados fármaco-anticorpo compreendem um *linker* ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



em que p indica um número de 1 a 8, S representa um resíduo sulfidrila do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno, e Ab designa o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno como aqui descrito, tal como tisotumabe. Em algumas modalidades, p indica um número de 3 a 5. Em algumas modalidades, o valor médio de p na composição é aproximadamente 4. Em algumas modalidades, a população é uma população mista de conjugados fármaco-anticorpo, na qual p varia de 1 a 8 para cada conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, a população é uma população homogênea de conjugados fármaco-anticorpo com cada conjugado fármaco-anticorpo tendo o mesmo valor de p.

[00180] Em algumas modalidades, uma composição que compreende um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é coadministrada com um ou com agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, a coadministração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o

conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é administrado simultaneamente com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado fármaco-anticorpo e um ou mais agentes terapêuticos são administrados ao indivíduo com menos de uma hora de intervalo, tal como menos de aproximadamente 30 minutos de intervalo, menos de aproximadamente 15 minutos de intervalo, menos de aproximadamente 10 minutos de intervalo ou menos de aproximadamente 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é administrado sequencialmente com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado fármaco-anticorpo e 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, uma composição compreendendo um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é coadministrada com um ou mais agentes

terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para prevenir o desenvolvimento do evento adverso ou reduzir a gravidade do evento adverso.

[00181] Em algumas modalidades, uma composição compreendendo um conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é coadministrada com um ou mais agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, a administração é simultânea ou sequencial. Em algumas modalidades, o conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é administrado simultaneamente com um ou mais dos agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, simultâneo significa que o conjugado fármaco-anticorpo e um ou mais dos agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos são administrados ao indivíduo com menos de um hora de intervalo, tal como menos de aproximadamente 30 minutos de intervalo, menos de aproximadamente 15 minutos de intervalo, menos de aproximadamente 10 minutos de intervalo ou menos de aproximadamente 5 minutos de intervalo. Em algumas modalidades, o conjugado fármaco-anticorpo como aqui descrito é administrado sequencialmente com um ou mais dos agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, administração sequencial significa que o conjugado fármaco-anticorpo e 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 fármaco-anticorpo é administrado antes de um ou mais dos agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos. Em algumas modalidades, um ou mais dos agentes terapêuticos para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos são administrados antes do conjugado fármaco-anticorpo.

#### V. Artigos manufaturados e kits

[00182] Em outro aspecto, é provido artigo manufaturado ou kit que compreende um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF aqui descrito. O artigo manufaturado ou kit pode compreender ainda instruções para uso do anticorpo nos métodos da invenção. Assim, em certas modalidades, o artigo manufaturado ou kit compreende instruções para o uso de um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF em métodos para tratar câncer cervical em um indivíduo, o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um conjugado fármaco-anticorpo anti-TF. Em algumas modalidades, o câncer cervical é câncer cervical avançado, tal como câncer cervical grau 3 ou câncer cervical de grau 4. Em algumas modalidades, o câncer cervical avançado é câncer metastático. 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 foi tratado

anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, sofreu recidiva após o tratamento ou apresentou progressão da doença durante o tratamento. Em algumas modalidades do tratamento anterior, um ou mais dos agentes terapêuticos não são o conjugado fármaco-anticorpo. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano.

[00183] O artigo manufaturado ou kit pode compreender ainda um recipiente. Os recipientes adequados incluem, por exemplo, frascos, frascos-ampolas (por exemplo, frascos-ampolas de câmara dupla), seringas (tais como seringas de câmara única ou de dupla) e tubos de teste. Em algumas modalidades, o recipiente é um frasco-ampola. O recipiente pode ser formado de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico. O recipiente contém a formulação.

[00184] O artigo manufaturado ou kit pode compreender ainda um rótulo ou uma bula de medicamento, que está em cima ou associada com o recipiente, pode indicar direções para reconstituição e/ou o uso da formulação. O rótulo ou bula de medicamento pode indicar ainda que a formulação é útil ou que se destina ao modo de administração subcutânea, intravenosa (por exemplo, infusão intravenosa) ou outros para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo tal como o câncer cervical aqui descrito (por exemplo, câncer cervical avançado tal como de grau 3 ou grau 4 ou câncer cervical metastático). O recipiente contendo a formulação pode ser um frasco-ampola de uso único ou um frasco-ampola de uso múltiplo, o qual permite administrações repetidas da formulação reconstituída. O artigo manufaturado ou kit pode compreender ainda um segundo recipiente compreendendo um diluente adequado. O artigo manufaturado ou kit pode incluir ainda 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 manufaturado ou kit da invenção compreende ainda

opcionalmente um recipiente compreendendo um segundo medicamento, em que o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é um primeiro medicamento, e esse artigo ou kit compreende ainda instruções no rótulo ou bula de medicamento para o tratamento do indivíduo com o segundo medicamento em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula de medicamento indica que o primeiro e o segundo medicamento devem ser administrados em sequência ou simultaneamente, como aqui descrito.

[00186] O artigo manufaturado ou kit da invenção compreende ainda opcionalmente um recipiente compreendendo um segundo medicamento, em que o segundo medicamento é para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos, em que o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF é um primeiro medicamento, e esse artigo ou kit compreende ainda instruções no rótulo ou bula de medicamento para o tratamento do indivíduo com o segundo medicamento em uma quantidade eficaz. Em algumas modalidades, o rótulo ou bula de medicamento indica que o primeiro e o e segundo medicamento devem ser administrados em sequência ou simultaneamente, como aqui descrito, por exemplo, em que o rótulo ou bula de medicamento indica que o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF deve ser administrado em primeiro lugar, seguido pela administração do segundo medicamento.

[00187] Em algumas modalidades, o conjugado fármaco-anticorpo anti-TF está presente no recipiente como pó liofilizado. Em algumas modalidades, o pó liofilizado está em um recipiente hermeticamente fechado, tal como um frasco-ampola, uma ampola ou sachê, indicando a quantidade do agente ativo. Quando a substância farmacêutica é administrada por injeção, pode haver uma ampola de água estéril para injeção ou solução salina, por exemplo, opcionalmente como parte do kit, para que os ingredientes possam ser misturados antes da administração. Tais kits podem incluir ainda, se desejado, um ou mais de vários componentes farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos

farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais etc., como será rapidamente evidente para os técnicos no assunto. Instruções impressas, quer como bulas ou rótulos, indicando as quantidades dos componentes a serem administradas, diretrizes para administração e/ou diretrizes para mistura dos componentes podem também estar incluídas no kit.

#### VI. Modalidades exemplares

[00188] Entre as modalidades aqui providas estão:

1. Um método para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo, o método compreendendo administrar ao indivíduo um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometil-auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma, e em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1 mg/kg.

[00189] 2. O método da modalidade 1, em que a dose é aproximadamente 2,0 mg/kg.

[00190] 3. O método da modalidade 1 ou modalidade 2, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00191] 4. O método de qualquer uma das modalidades 1-3, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 3 semanas.

[00192] 5. O método de qualquer uma das modalidades 1-4, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00193] 6. O método de qualquer uma das modalidades 1-4, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e

sofreu recidiva após o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00194] 7. O método de qualquer uma das modalidades 1-4, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e apresentou progressão da doença durante o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00195] 8. O método de qualquer uma das modalidades 5-7, em que um ou mais dos agentes terapêuticos compreende um agente terapêutico à base de platina.

[00196] 9. O método de qualquer uma das modalidades 5-7, em que um ou mais dos agentes terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe e bevacizumabe.

[00197] 10. O método de qualquer uma das modalidades 1-9, em que o indivíduo apresentou progressão da doença durante ou depois do tratamento com:

- a) paclitaxel e cisplatina,
- b) paclitaxel e carboplatina ou
- c) paclitaxel e topotecano.

[00198] 11. O método de qualquer uma das modalidades 1-10, em que o indivíduo recebeu tratamento com bevacizumabe.

[00199] 12. O método de qualquer uma das modalidades 1-10, em que o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe.

[00200] 13. O método de qualquer uma das modalidades 1-12, em que o indivíduo não é candidato para terapia curativa.

[00201] 14. O método da modalidade 13, em que a terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia de exenteração

[00202] 15. O método de qualquer uma das modalidades 1-14, em que o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00203] 16. O método de qualquer uma das modalidades 1-14, em que o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00204] 17. O método de qualquer uma das modalidades 1-16, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma espinocelular.

[00205] 18. O método de qualquer uma das modalidades 1-17, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado, tal como câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4, tal como câncer cervical metastático.

[00206] 19. O método de qualquer uma das modalidades 1-18, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00207] 20. O método de qualquer uma das modalidades 1-19, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00208] 21. O método de qualquer uma das modalidades 1-20, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00209] 22. O método de qualquer uma das modalidades 1-21, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende:

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

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

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

em que a região variável da cadeia leve compreende:

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

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

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00210] 23. O método de qualquer uma das modalidades 1-22, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

[00211] 24. O método de qualquer uma das modalidades 1-23, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

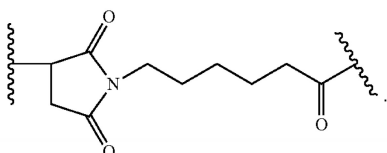
[00212] 25. O método de qualquer uma das modalidades 1-24, em que o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe.

[00213] 26. O método de qualquer uma das modalidades 1-25, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende ainda um *linker* entre o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno e a monometil auristatina.

[00214] 27. O método da modalidade 26, em que o *linker* é um peptídeo de ligação clivável.

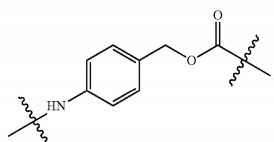
[00215] 28. O método da modalidade 27, em que o peptídeo de ligação clivável possui uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



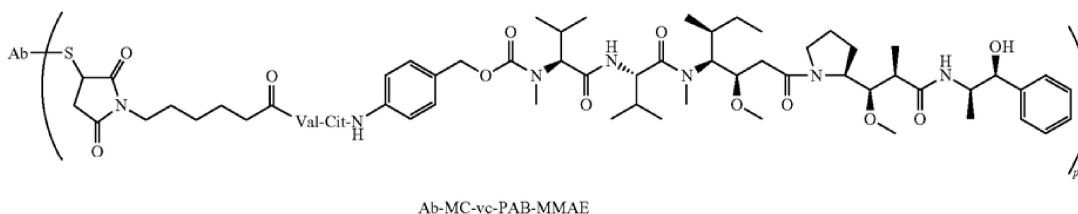
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00216] 29. O método de qualquer uma das modalidades 26-28, em que o *linker* é ligado a resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF, obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno.

[00217] 30. O método da modalidade 29, em que o *linker* é ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



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

[00218] 31. O método da modalidade 30, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4.

[00219] 32. O método de qualquer uma das modalidades 1-31, em que o conjugado fármaco-anticorpo é tisotumabe vedotina.

[00220] 33. O método de qualquer uma das modalidades 1-32, em que a via de administração for o conjugado fármaco-anticorpo é intravenosa.

[00221] 34. O método de qualquer uma das modalidades 1-33, em que pelo menos aproximadamente 0,1%, pelo menos aproximadamente 1%, pelo menos aproximadamente 2%, pelo menos aproximadamente 3%, pelo menos aproximadamente 4%, pelo menos aproximadamente 5%, pelo menos aproximadamente 6%, pelo menos aproximadamente 7%, pelo menos aproximadamente 8%, pelo menos aproximadamente 9%, pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% das células do câncer cervical expressam TF.

[00222] 35. O método de qualquer uma das modalidades 1-34, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal.

[00223] 36. O método da modalidade 35, em que um ou mais dos efeitos terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

[00224] 37. O método de qualquer uma das modalidades 1-36, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo

menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00225] 38. O método de qualquer uma das modalidades 1-37, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80%.

[00226] 39. O método de qualquer uma das modalidades 1-38, em que o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00227] 40. O método de qualquer uma das modalidades 1-39, em que o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3

meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00228] 41. O método de qualquer uma das modalidades 1-40, em que a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00229] 42. O método de qualquer uma das modalidades 1-41, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00230] 43. O método de qualquer uma das modalidades 1-41, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a

gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00231] 44. O método da modalidade 42 ou modalidade 43, em que um ou mais eventos adversos são anemia, dor abdominal, hipocalemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00232] 45. O método da modalidade 42 ou modalidade 43, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior.

[00233] 46. O método da modalidade 42 ou modalidade 43, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave.

[00234] 47. O método da modalidade 42 ou modalidade 43, em que um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio com esteroide.

[00235] 48. O método de qualquer uma das modalidades 1-47, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado em monoterapia.

[00236] 49. O método de qualquer uma das modalidades 1-48, em que o indivíduo é um humano.

[00237] 50. O método de qualquer uma das modalidades 1-49, em que o conjugado fármaco-anticorpo está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo e um veículo farmacêutico aceitável.

[00238] 51. Um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF) para uso em um método de tratamento de câncer cervical em um indivíduo, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometil-auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma, e em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado ao indivíduo a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1

mg/kg.

[00239] 52. O conjugado fármaco-anticorpo da modalidade para uso 51 para uso, em que a dose é aproximadamente 2,0 mg/kg.

[00240] 53. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 51 ou modalidade 52, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00241] 54. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-53, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 3 semanas.

[00242] 55. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-54, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00243] 56. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-54, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e sofreu recidiva após o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00244] 57. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-54, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e apresentou progressão da doença durante o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00245] 58. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 55-57, em que um ou mais dos agentes terapêuticos compreende um agente terapêutico à base de platina.

[00246] 59. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 55-57, em que um ou mais dos agentes terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: paclitaxel, cisplatina,

carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe e bevacizumabe.

[00247] 60. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-59, em que o indivíduo apresentou progressão da doença durante ou depois do tratamento com:

- a) paclitaxel e cisplatina,
- b) paclitaxel e carboplatina ou
- c) paclitaxel e topotecano.

[00248] 61. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-60, em que o indivíduo recebeu tratamento com bevacizumabe.

[00249] 62. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-60, em que o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe.

[00250] 63. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-62, em que o indivíduo não é candidato para terapia curativa.

[00251] 64. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 63, em que a terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia de exenteração

[00252] 65. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-64, em que o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00253] 66. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-64, em que o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00254] 67. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-66, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um

carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma espinocelular.

[00255] 68. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-67, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado, tal como câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4, tal como câncer cervical metastático.

[00256] 69. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-68, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00257] 70. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-69, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00258] 71. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-70, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00259] 72. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-71, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende:

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

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

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

em que a região variável da cadeia leve compreende:

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

(ii) uma CDR-L2 compreendendo a sequência de aminoácidos

de SEQ ID NO:5; e

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00260] 73. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-72, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

[00261] 74. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-73, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

[00262] 75. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-74, em que o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe.

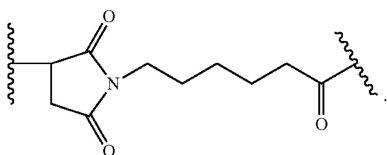
[00263] 76. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-75, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende ainda um *linker* entre o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno e a monometil auristatina.

[00264] 77. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 76, em que o *linker* é um peptídeo de ligação clivável.

[00265] 78. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 77, em que o peptídeo de ligação clivável possui uma fórmula: -MC-vc-PAB-,

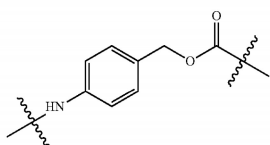
em que:

a) MC é:



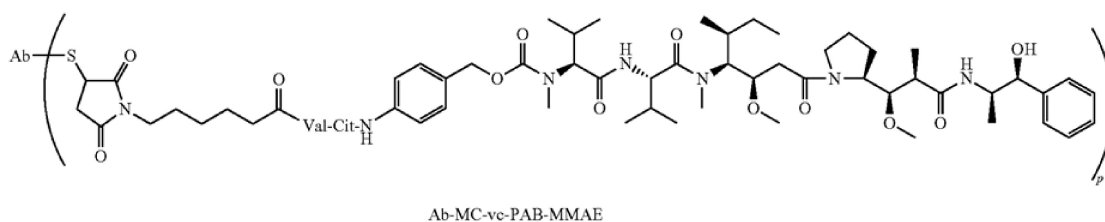
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00266] 79. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 76-78, em que o *linker* é ligado a resíduos sulfidríla do anticorpo anti-TF, obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno.

[00267] 80. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 79, em que o *linker* é ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



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

[00268] 81. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 80, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4.

[00269] 82. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma

das modalidades 51-81, em que o conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe vedotina.

[00270] 83. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-82, em que a via de administração para o conjugado fármaco-anticorpo é intravenosa.

[00271] 84. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-83, em que pelo menos aproximadamente 0,1%, pelo menos aproximadamente 1%, pelo menos aproximadamente 2%, pelo menos aproximadamente 3%, pelo menos aproximadamente 4%, pelo menos aproximadamente 5%, pelo menos aproximadamente 6%, pelo menos aproximadamente 7%, pelo menos aproximadamente 8%, pelo menos aproximadamente 9%, pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% das células do câncer cervical expressam TF.

[00272] 85. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-84, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal.

[00273] 86. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 85, em que um ou mais dos efeitos terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

[00274] 87. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-86, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer

cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00275] 88. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-87, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80%.

[00276] 89. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-88, em que o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00277] 90. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma

das modalidades 51-89, em que o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00278] 91. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-90, em que a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00279] 92. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-91, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00280] 93. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-91, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00281] 94. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 92 ou modalidade 93, em que um ou mais eventos adversos são anemia, dor abdominal, hipocalcemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00282] 95. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 92 ou modalidade 93, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior.

[00283] 96. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 92 ou modalidade 93, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave.

[00284] 97. O conjugado fármaco-anticorpo para uso da modalidade 92 ou modalidade 93, em que um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio com esteroide.

[00285] 98. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-97, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado em monoterapia.

[00286] 99. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-98, em que o indivíduo é um humano.

[00287] 100. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 51-99, em que o conjugado fármaco-anticorpo está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo e um veículo farmacêutico aceitável.

[00288] 101. Uso de um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao

fator tecidual (TF) na produção de um medicamento para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometil-auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma, e em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado ao indivíduo a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1 mg/kg.

[00289] 102. O uso da modalidade 101, em que a dose é aproximadamente 2,0 mg/kg.

[00290] 103. O uso da modalidade 101 ou modalidade 102, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 1 semana, 2 semanas, 3 semanas ou 4 semanas.

[00291] 104. O uso de qualquer uma das modalidades 101-103, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado uma vez aproximadamente a cada 3 semanas.

[00292] 105. O uso de qualquer uma das modalidades 101-104, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00293] 106. O uso de qualquer uma das modalidades 101-104, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e sofreu recidiva após o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00294] 107. O uso de qualquer uma das modalidades 101-104, em que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e apresentou progressão da doença durante o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

[00295] 108. O uso de qualquer uma das modalidades 105-107, em que um ou mais dos agentes terapêuticos compreende um agente terapêutico à

base de platina.

[00296] 109. O uso de qualquer uma das modalidades 105-107, em que um ou mais dos agentes terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe e bevacizumabe.

[00297] 110. O uso de qualquer uma das modalidades 101-109, em que o indivíduo apresentou progressão da doença durante ou depois do tratamento com:

- a) paclitaxel e cisplatina,
- b) paclitaxel e carboplatina ou
- c) paclitaxel e topotecano.

[00298] 111. O uso de qualquer uma das modalidades 101-110, em que o indivíduo recebeu tratamento com bevacizumabe.

[00299] 112. O uso de qualquer uma das modalidades 101-110, em que o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe.

[00300] 113. O uso de qualquer uma das modalidades 101-112, em que o indivíduo não é candidato para terapia curativa.

[00301] 114. O uso da modalidade 113, em que a terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia de exenteração

[00302] 115. O uso de qualquer uma das modalidades 101-114, em que o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00303] 116. O uso de qualquer uma das modalidades 101-114, em que o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

[00304] 117. O uso de qualquer uma das modalidades 101-116, em que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um

carcinoma espinocelular.

[00305] 118. O uso de qualquer uma das modalidades 101-117, em que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado, tal como câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4, tal como câncer cervical metastático.

[00306] 119. O uso de qualquer uma das modalidades 101-118, em que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

[00307] 120. O uso de qualquer uma das modalidades 101-119, em que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

[00308] 121. O uso de qualquer uma das modalidades 101-120, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

[00309] 122. O uso de qualquer uma das modalidades 101-121, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende:

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

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

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

em que a região variável da cadeia leve compreende:

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

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

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

de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

[00310] 123. O uso de qualquer uma das modalidades 101-122, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

[00311] 124. O uso de qualquer uma das modalidades 101-123, em que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

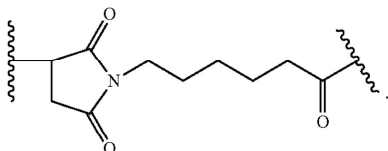
[00312] 125. O uso de qualquer uma das modalidades 101-124, em que o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe.

[00313] 126. O uso de qualquer uma das modalidades 101-125, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende ainda um *linker* entre o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno e a monometil auristatina.

[00314] 127. O uso da modalidade 126, em que o *linker* é um peptídeo de ligação clivável.

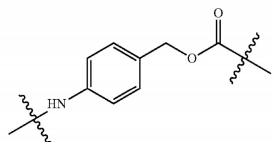
[00315] 128. O uso da modalidade 127, em que o peptídeo de ligação clivável possui uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



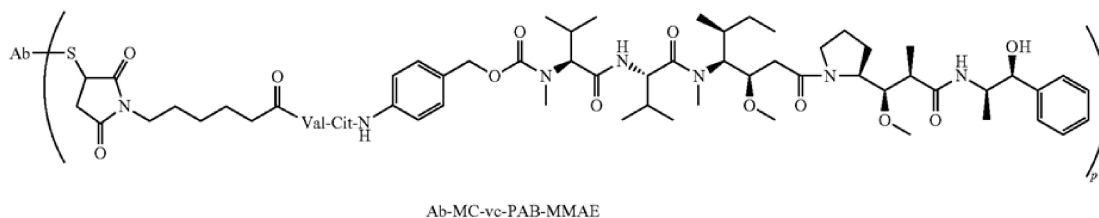
b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



[00316] 129. O uso de qualquer uma das modalidades 126-128, em que o *linker* é ligado a resíduos sulfidrila do anticorpo anti-TF, obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno.

[00317] 130. O uso da modalidade 129, em que o *linker* é ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



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

[00318] 131. O uso da modalidade 130, em que o valor médio de p em uma população dos conjugados fármaco-anticorpo é aproximadamente 4.

[00319] 132. O uso de qualquer uma das modalidades 101-131, em que o conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe vedotina.

[00320] 133. O uso de qualquer uma das modalidades 101-132, em que a via de administração para o conjugado fármaco-anticorpo é intravenosa.

[00321] 134. O uso de qualquer uma das modalidades 101-133, em que pelo menos aproximadamente 0,1%, pelo menos aproximadamente 1%, pelo menos aproximadamente 2%, pelo menos aproximadamente 3%, pelo menos aproximadamente 4%, pelo menos aproximadamente 5%, pelo menos

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

[00322] 135. O uso de qualquer uma das modalidades 101-134, em que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal.

[00323] 136. O uso da modalidade 135, em que um ou mais dos efeitos terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

[00324] 137. O uso de qualquer uma das modalidades 101-136, em que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00325] 138. O uso de qualquer uma das modalidades 101-137, em que a taxa de resposta objetiva é pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos

aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80%.

[00326] 139. O uso de qualquer uma das modalidades 101-138, em que o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00327] 140. O uso de qualquer uma das modalidades 101-139, em que o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco

anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00328] 141. O uso de qualquer uma das modalidades 101-140, em que a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

[00329] 142. O uso de qualquer uma das modalidades 101-141, em que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00330] 143. O uso de qualquer uma das modalidades 101-141, em que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

[00331] 144. O uso da modalidade 142 ou modalidade 143, em que um ou mais eventos adversos são anemia, dor abdominal, hipocalemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

[00332] 145. O uso da modalidade 142 ou modalidade 143, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior.

[00333] 146. O uso da modalidade 142 ou modalidade 143, em que um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave.

[00334] 147. O uso da modalidade 142 ou modalidade 143, em que um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem conservantes, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio com esteroide.

[00335] 148. O uso de qualquer uma das modalidades 101-147, em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado em monoterapia.

[00336] 149. O uso de qualquer uma das modalidades 101-148, em que o indivíduo é um humano.

[00337] 150. O conjugado fármaco-anticorpo para uso de qualquer uma das modalidades 101-149, em que o conjugado fármaco-anticorpo está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo e um veículo farmacêutico aceitável.

[00338] 151. Um artigo manufaturado compreendendo:

a) um medicamento compreendendo um conjugado fármaco-anticorpo, em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometil-auristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma; e

b) uma bula de medicamento compreendendo instruções para administração do medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo em um método de tratamento de câncer cervical em um indivíduo de acordo com qualquer uma das modalidades 1-50 ou o conjugado fármaco-anticorpo para uso de acordo com qualquer uma das modalidades 51-100 em um método para o tratamento de câncer cervical em um indivíduo.

[00339] 152. O artigo manufaturado da modalidade 151, em que o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo está em um recipiente selecionado dentre o grupo que consiste em: um frasco-ampola,

uma seringa e uma bolsa de infusão.

[00340] 153. O artigo manufaturado da modalidade 152, em que o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de dosagem entre aproximadamente 4 mg e 500 mg.

[00341] 154. O artigo manufaturado da modalidade 152, em que o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo em uma quantidade de dosagem entre aproximadamente 20 mg e 60 mg.

[00342] 155. O artigo manufaturado da modalidade 152, em que o recipiente compreende o conjugado fármaco-anticorpo a uma concentração entre aproximadamente 5 mg/mL e 15 mg/mL.

[00343] 156. O artigo manufaturado de qualquer uma das modalidades 151-154, em que o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é um pó liofilizado.

[00344] 157. O artigo manufaturado da modalidade 156, em que o pó liofilizado é reconstituído com um diluente adequado resultando em uma concentração final entre aproximadamente 5 mg/mL e 15 mg/mL.

[00345] 158. O artigo manufaturado de qualquer uma das modalidades 151-157, em que o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é para administração por infusão ou injeção intravenosa.

[00346] 159. O artigo manufaturado da modalidade 158, em que o medicamento compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo é para administração por infusão intravenosa.

[00347] A invenção será entendida mais completamente por referência aos exemplos seguintes. Esses não devem, contudo, ser interpretados como limitações ao âmbito da invenção. Deve-se entender que os exemplos e as modalidades aqui descritos são para fins ilustrativos somente e que várias modificações ou alterações à luz da mesma serão sugeridas aos técnicos no assunto e deverão ser incluídas no espírito e esfera deste pedido de patente e o âmbito das reivindicações anexadas.

## Exemplos

Exemplo 1: Estudo de Fase I/II da segurança de tisetumabe vedotina em indivíduos com câncer

[00348] Tisetumabe vedotina é um conjugado fármaco-anticorpo compreendendo um anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF), um *linker* clivável por protease e o agente que causa o rompimento dos microtúbulos, MMAE. TF é uma proteína expressa de modo anormal em um grande número de tumores incluindo câncer cervical e está associado com mau prognóstico. Ver Förster Y *et al. Clin Chim Acta.* 2006;364(1-2):12-21 e Cocco E *et al. BMC Cancer.* 2011;11:263. Tisetumabe vedotina atinge seletivamente TF para entregar uma carga útil tóxica clinicamente validada às células tumorais (Figura 1). Ver Breij EC *et al. Cancer Res.* 2014;74(4):1214-1226 e Chu AJ. *Int J Inflamm.* 2011;2011. doi:10.4061/2011/367284.

## Métodos

[00349] Um estudo de Fase I/II, pela primeira vez em humanos, de escalonamento da dose após um desenho de escalonamento da dose 3+3 foi conduzido a fim de testar a segurança de tisetumabe vedotina em 27 indivíduos com câncer localmente avançado e/ou metastático de vários tipos incluindo câncer cervical (Figura 2). Tisetumabe vedotina foi administrado por infusão intravenosa em doses que variaram de 0,3 mg/kg a 2,2 mg/kg no Dia 1 de um ciclo de 21 dias por quatro ciclos (ou seja, cada ciclo de tratamento era de 3 semanas). Pacientes com doença estável (DE) ou melhores no final dos quatro ciclos tiveram a opção para continuar o tratamento com tisetumabe vedotina por oito ciclos adicionais (Figura 2). As avaliações do tumor foram realizadas por exames de TC a cada seis semanas. Para qualificar-se como DE, os resultados do exame de TC programado para a sexta semana precisavam ser DE ou melhor. Dois exames de CT foram realizados fora da janela definida segundo o protocolo.

[00350] Frascos-ampolas liofilizados contendo 40 mg de tisetumabe

vedotina foram armazenados em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C. Tisotumabe vedotina foi reconstituído em 4 mL de água levando a uma solução reconstituída compreendendo tisotumabe vedotina 10 mg/mL, histidina 30 mM, sacarose 88 mM e D-manitol 165 mM. A solução reconstituída com o conjugado fármaco-anticorpo tinha pH igual a 6,0. O tisotumabe vedotina reconstituído foi diluído em uma bolsa de infusão com NaCl 0,9% de acordo com a dose calculada para o paciente. A infusão intravenosa foi concluída dentro de 24 horas após o frasco-ampola de tisotumabe vedotina ter sido reconstituído. Um filtro em linha de 0,2 µm foi usado para a infusão intravenosa. O volume inteiro de 100 mL da bolsa de infusão preparada foi administrado. Não foi previsto volume morte.

[00351] Um objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade em uma população mista de pacientes com tumores sólidos especificados. A gravidade de eventos adversos (EA) foi classificada de acordo com os Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE), versão 4.03. Os objetivos secundários do estudo incluíam determinar o perfil farmacocinético (PK) de tisotumabe vedotina e avaliação primária da atividade antitumoral conforme averiguada de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos [RECIST], versão 1.1. As toxicidades limitantes da dose (DLTs) foram determinadas durante o primeiro ciclo e eram definidas como eventos de grau  $\geq 3$  possivelmente relacionado ao tisotumabe vedotina. Dose máxima tolerada (DMT) foi definida como o nível mais alto de dose de tisotumabe vedotina que não causou efeitos colaterais inaceitáveis. Biópsias tumorais eram necessárias no basal para a expressão de TF, a qual foi avaliada por imuno-histoquímica por meio de tisotumabe. A intensidade de coloração de TF foi determinada utilizando o sistema de pontuação H.

[00352] Os critérios de inclusão para indivíduos elegíveis incluíam: pacientes com câncer recidivado, avançado e/ou metastático com falha da

terapia padrão disponível; e doença mensurável.

[00353] Os critérios de exclusão incluíam defeitos passados ou atuais conhecidos de coagulação; sangramento de grande porte em andamento; e presença de neuropatia periférica de grau  $\geq 2$  CTCAE.

## Resultados

[00354] As características demográficas e basais dos pacientes são mostradas na Tabela 1. No total, 25 pacientes retiraram-se do tratamento em decorrência de escolha do paciente (4%), progressão da doença (67%), toxicidades limitantes da dose (DLTs) (4%), EAs (15%) ou óbito (4%). Dois pacientes continuaram a terapia para além de ciclos.

**Tabela 1.** Características demográficas e basais dos pacientes

Características dos pacientes		Todos os pacientes (n=27)
Idade em anos, mediana (intervalo)		62 (43-73)
Sexo, número (% dos pacientes totais)	Masculino	9 (33%)
	Feminino	18 (67%)
<i>Performance status</i> (PS) (capacidade funcional) pela escala <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG), número (% dos pacientes totais)	0	13 (48%)
	1	13 (48%)
	NA	1 (4%)
Tipo do tumor primário, número (% dos pacientes totais)	Cérvix	2 (7%)
	Outros tipos de tumores	25 (93%)
Número mediano de terapias anteriores (intervalo)		3 (1-14)

A análise de segurança para todos os 27 pacientes é fornecida na Tabela 2. No total, 25 pacientes (93%) apresentaram EAs relacionados ao tratamento, dentre os quais, os mais comuns foram fadiga (48%), epistaxe (48%) e anemia (41%). 19 pacientes apresentaram EAs relacionados ao tratamento de grau  $\geq 3$ , dos quais, dentre os mais comuns foram fadiga (n=4), anemia (n=4), dor abdominal (n=3) e hiponatremia (n=3) (Tabela 2; Figura 3). Não houve eventos de grau 4. Sete pacientes descontinuaram devido a EAs, os quais incluíram pneumonite grau 1 (n=1), eventos de grau 3 por síndrome de Guillain-Barré (n=1), diabetes mellitus (n=1), fadiga (n=1) e dor abdominal (n=2), e um paciente apresentou edema periférico grau 2 e dor nas extremidades grau 3. Foram relatados 3 óbitos neste estudo. Um paciente na coorte de 0,6 mg/kg foi a óbito por sangramento relacionado ao tumor. Dois pacientes na coorte de 0,3 mg/kg foram a óbito por progressão da doença, os

dois óbitos foram considerados não relacionados ao fármaco em estudo. Não foram observadas alterações significativas em parâmetros da coagulação. O tempo de protrombina médio no basal era 11,5 segundos (n=18) e 11,7 segundos no final do estudo (n=17). O tempo de tromboplastina parcial ativada médio no basal era 28,2 segundos (n=25) e 27,1 segundos (n=23) no final do estudo. Três DLTs (ou seja, diabetes mellitus tipo 2, mucosite e febre neutropênica, todas de grau 3) foram vistas em três pacientes na coorte da dose de 2,2 mg/kg.

**Tabela 2.** Perfil de segurança global de tisotumabe vedotina por coortes de dose

Categoria de EA, n (% de pacientes totais)*	Todas as doses (n=27)	0,3 mg/kg (n=3)	0,6 mg/kg (n=3)	0,9 mg/kg (n=3)	1,2 mg/kg (n=3)	1,5 mg/kg (n=3)	1,8 mg/kg (n=3)	2,0 mg/kg (n=3)	2,2 mg/kg (n=6)
EA	27 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
EA grave	15 (56)	2 (67)	1 (33)	0	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	4 (67)
EA grau $\geq 3$	19 (70)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	4 (67)
EA relacionado ao tratamento	25 (93)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
AE levando à descontinuação	7 (26)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	5 (83)
AE com resultado fatal	3 (11)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	0	0

\*Ocorridos até 30 dias após o tratamento. EA indica evento adverso.

[00355] As médias geométricas (% CV) do tempo para atingir  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ )(h), concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ )(ng/mL) e área sob a curva de concentração-tempo ( $AUC$ )<sub>0-t</sub> (h\*ng/mL) foram medidas para a parte de farmacocinética (PK) do estudo (Tabela 3). Níveis baixos de MMAE não conjugada foram medidos na circulação sistêmica (Figura 4).

**Tabela 3.** Resumo dos parâmetros PK plasmáticos de tisotumabe vedotina coortes de dose no ciclo 1

Dose (mg/kg)	n	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (h*ng/mL)
0.3	3	1,5 (73%)	4782,7 (12%)	59216,8 (3%)
0.6	3	1,2 (13%)	12195,3 (10%)	368432,7 (8%)
0,9	3	1,3 (12%)	19811,6 (17%)	601926,2 (17%)
1,2	3	1,3 (12%)	34673,1 (19%)	1084672,7 (9%)
1,5	3	1,1 (9,6%)	23115,6 (21%)	794988,4 (19%)
1,8	3	1,2 (14%)	35416,3 (39%)	1504823,8 (50%)
2,0	3	1,2 (8%)	32296,1 (22%)	1256379,7 (33%)
2,2	6	1,1 (13%)	55530,3 (10%)	2037070,5 (34%)

[00356] Vinte e seis pacientes foram avaliados quanto à eficácia (Tabela 4). A melhor resposta observada foi resposta parcial (RP) em 1 paciente (4%) e doença estável (DE) em 11 pacientes (41%). A taxa de controle da doença (TCD; RP + DE) foi 46% correspondendo a 12 de 26 pacientes. As variações no tamanho tumoral, expressas em porcentagem do basal, foram determinadas nos 27 pacientes (Figura 5). O tamanho tumoral nas duas pacientes com câncer cervical foi reduzido em relação ao basal com a Paciente 1 exibindo redução de aproximadamente 20% no tamanho tumoral quando recebeu 2,2 mg/kg de tisotumabe vedotina (Figura 5; (i)) e a Paciente 2 exibindo redução de aproximadamente 51% no tamanho tumoral quando recebeu 1,2 mg/kg de tisotumabe vedotina (Figura 5; (ii)). A Paciente 2 era uma paciente de 43 anos de idade com câncer cervical diagnosticado com doença no estágio 4 que havia recebido 3 linhas anteriores de terapia. A expressão de TF na Paciente 2 foi medida com escore H de 140 (em arquivo). A Paciente 2 alcançou RP confirmada, com redução de aproximadamente 51% na lesão alvo, e o benefício continuou por, no total, 15 meses (Figura 6). Tisotumabe vedotina foi bem tolerado e nenhum EA grave foi relatado. A Paciente 2 apresentou no final progressão da doença e interrompeu a terapia.

**Tabela 4.** Respostas objetivas confirmadas

Resposta confirmada por RECIST v1.1, n (% de pacientes totais) <sup>a</sup>	Todas as doses (n=27)	0,3 mg/kg (n=3)	0,6 mg/kg (n=3)	0,9 mg/kg (n=3)	1,2 mg/kg (n=3)	1,5 mg/kg (n=3)	1,8 mg/kg (n=3)	2,0 mg/kg (n=3)	2,2 mg/kg (n=6)
Resposta completa (RC)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Resposta parcial (RP)	1 (4)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0
Doença estável (DE)	11 (41)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	3 (100)	1 (33)	4 (67)
Doença progressiva (PD)	14 (52)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	0	2 (67)	2 (33)
Não avaliáveis <sup>b</sup>	1 (4)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> As porcentagens podem não totalizar 100% devido ao arredondamento. <sup>b</sup> Paciente foi a óbito antes do primeiro exame.

## Conclusão

[00357] A DMT identificada foi 2,0 mg/kg e usada em um estudo de Fase II sobre a eficácia e segurança de tisotumabe vedotina em pacientes com câncer cervical.

Exemplo 2: Efeito de tisotumabe vedotina em um estudo de Fase IIa em indivíduos com câncer cervical recidivado, recorrente e/ou metastático.

[00358] A eficácia, segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg em pacientes com câncer cervical recidivado, recorrente e/ou metastático foram avaliadas.

#### Métodos

[00359] Um estudo de Fase IIa multicêntrico de braço único investigou a eficácia, segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg em pacientes com câncer cervical recidivado, recorrente e/ou metastático. No total, 34 pacientes (n=34) foram incluídas e receberam pelo menos 1 dose de tisotumabe vedotina. Cada paciente elegível foi designada para receber uma dose por infusão intravenosa (IV) de tisotumabe vedotina a uma concentração de 2,0 mg/kg no Dia 1 de um ciclo de 21 dias (ou seja, cada ciclo de tratamento era de 3 semanas (1x 3/3 semanas)).

[00360] Frascos-ampolas liofilizados contendo 40 mg de tisotumabe vedotina foram armazenados em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C. Tisotumabe vedotina foi reconstituído em 4 mL de água, levando a uma solução reconstituída compreendendo tisotumabe vedotina 10 mg/mL, histidina 30 mM, sacarose 88 mM e D-manitol 165 mM. A solução reconstituída com o conjugado fármaco-anticorpo tinha pH igual a 6,0. O tisotumabe vedotina reconstituído foi diluído em uma bolsa de infusão com NaCl 0,9% de acordo com a dose calculada para a paciente receber de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg. A infusão intravenosa foi concluída dentro de 24 horas após o frasco-ampola de tisotumabe vedotina ter sido reconstituído. Um filtro em linha de 0,2 µm foi usado para a infusão intravenosa. O volume inteiro de 100 mL da bolsa de infusão preparada foi administrado. Não foi previsto volume morto.

[00361] Um objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina. A gravidade de eventos adversos (EA) foi classificada de acordo com CTCAE versão 4.03. Um objetivo secundário foi a avaliação preliminar de durabilidade da atividade antitumoral, conforme averiguada de acordo com RECIST versão 1.1. As avaliações tumorais foram realizadas por exames de TC a cada seis semanas.

### Resultados

[00362] As características demográficas e basais das pacientes são mostradas na Tabela 5. No total, 7 pacientes continuaram com a terapia (22%) e 27 pacientes retiraram-se do tratamento em decorrência de EA (n=5), progressão da doença (n=16) ou por outros motivos (n=6).

**Tabela 5.** Características demográficas e basais das pacientes

Características das pacientes		Todas as pacientes (n=34)
Idade em anos, mediana (intervalo)		43 (21-73)
Escore ECOG, número (% de pacientes totais)	0	7 (21%)
	1	26 (76%)
	Ausente	1 (3%)
Tipo de câncer, número (% de pacientes totais)	Adenocarcinoma	15 (44%)
	Adenoescamoso	3 (9%)
	Escamoso	15 (44%)
	Ausente	1 (3%)
Linhas anteriores de tratamentos sistêmicos, número (% de pacientes totais)	0 <sup>a</sup>	3 (9%)
	1	13 (38%)
	2	11 (32%)
	3	4 (12%)
	4	3 (9%)
Tratamentos anteriores, % <sup>b</sup>	Platina	91%
	Taxano	91%
	Bevacizumabe <sup>c</sup>	71%
	Esquema GOG 240 <sup>d</sup>	68%
	≥ 1 dupla de platina	17%
Radioterapia anterior <sup>e</sup>		74%

<sup>a</sup> Pacientes com progressão em terapia administrada para o tratamento de doença localmente avançada. <sup>b</sup> Dados ausentes de uma paciente. <sup>c</sup> Incluindo bevacizumabe administrado em terapia combinada como platina/ bevacizumabe/paclitaxel ou topotecano/bevacizumabe/paclitaxel. <sup>d</sup> Terapia combinada com cisplatina, paclitaxel e bevacizumabe. <sup>e</sup> Radioterapia com feixe externo administrada à cérvix ou tecidos em volta.

[00363] Foram avaliados EAs comuns (≥15%) após tisotumabe vedotina em monoterapia (Figura 7). EAs de grau 3 foram relatados em 16 pacientes (47%). Não houve eventos de grau 4 ou grau 5. Toxicidade na conjuntiva específica do composto foi observada, no entanto, medidas de

mitigação reduziram substancialmente a toxicidade conjuntival nas pacientes. Antes da mitigação (n=15), 73% das pacientes apresentaram conjuntivite de qualquer grau. Após a mitigação (n=19), 32% das pacientes apresentaram conjuntivite de qualquer grau e 5% em grau  $\geq 3$ . As medidas para mitigação do risco envolveram um esteroide profilático, colírio lubrificante e máscaras de resfriamento para os olhos, usadas durante o tratamento por infusão IV, bem como orientação mais rigorosas para ajuste de dose.

[00364] As trinta e quatro pacientes foram avaliadas quanto à eficácia (Tabela 6 e Figura 8). Sete pacientes continuaram a se submeter ao tratamento.

**Tabela 6.** Medição da eficácia

<b>Tumor resposta, SLP<sup>a</sup> e DdR<sup>b</sup> n (% de pacientes totais)</b>	<b>N=34</b>
Taxa de resposta objetiva (TRO), n (% de pacientes totais) (Intervalo de confiança 95%)	11 (32%) (17%-50%)
Resposta parcial (RP), n (% de pacientes totais) <sup>c</sup>	11 (32%)
TCD (RC + RP + DE) <sup>d</sup> , n (% de pacientes totais) (Intervalo de confiança 95%)	17 (50%) (35%-65%)
DdR mediana, meses <sup>e</sup>	8,3
SLP mediana, meses	6,4

<sup>a</sup> SLP indica sobrevida livre de progressão. <sup>b</sup> DdR indica duração da resposta. <sup>c</sup> Incluindo 8 RP confirmadas e 3 RP não confirmadas (1 destas está ainda em andamento). <sup>d</sup> Benefício clínico após 12 semanas. TCD indica taxa de controle da doença, RC indica resposta completa, DE indica doença estável. <sup>e</sup> DdR mediana de 5,4 meses para respostas confirmadas e não confirmadas.

[00365] O estudo foi subsequentemente ampliado para incluir pacientes adicionais. No total, 55 pacientes foram avaliadas quanto à eficácia (Tabela 7, Figura 9 e Figura 10). Quando pacientes continuaram a se submeter ao tratamento.

**Tabela 7.** Medição da eficácia

	<b>N</b>	<b>TRO<sup>a</sup>, N (%)<sup>b</sup></b>	<b>TRO IC 95%, %</b>
<b><u>Todas as pacientes avaliáveis quanto à eficácia</u></b>	51	16 (31)	19-46
<b><u>Histologia</u></b>			
Escamoso	27	9 (33)	17-54
Adenocarcinoma	18	4 (22)	6-48
Adenoescamoso	4	2 (50)	7-93
Outra	2	1 (50)	1-99
<b><u>Linhas anteriores de terapia sistêmica</u></b>			
1	23	8 (35)	16-57
2	17	6 (35)	14-62
3-4	11	2 (18)	2-52
<b><u>Taxano anterior</u></b>			
Sim	48	15 (31)	19-46

	N	TRO <sup>a</sup> , N (%) <sup>b</sup>	TRO IC 95%, %
<b><u>Todas as pacientes avaliáveis quanto à eficácia</u></b>	51	16 (31)	19-46
Não	3	1 (33)	1-91
<b><u>Bevacizumabe anterior</u></b>			
Sim	40	12 (30)	17-47
Não	11	4 (36)	11-69
<b><u>Esquema GOG 240 anterior</u></b>			
Sim	37	12 (32)	18-50
Não	14	4 (29)	8-58

<sup>a</sup> Indica Taxa de resposta objetiva. <sup>b</sup> TRO combinada não confirmada + confirmada. <sup>c</sup> Esquema GOG 240 definido como bevacizumabe + quimioterapia dupla (cisplatina + paclitaxel ou topotecano + paclitaxel).

## Conclusão

[00366] Tisotumabe vedotina demonstrou eficácia robusta e um perfil de segurança controlável na coorte de câncer cervical. O perfil de segurança de tisotumabe vedotina no câncer cervical recorrente foi em geral compatível com o de outros ADCs baseados em MMAE. Eventos conjuntivais específicos do composto foram observados, no entanto, medidas de mitigação reduziram a toxicidade.

Exemplo 3: Estudo de Fase II de tisotumabe vedotina em indivíduos com câncer cervical recorrente ou metastático tratado anteriormente

[00367] A eficácia, segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg em pacientes com câncer cervical avançado tratado anteriormente (por exemplo, câncer recorrente e/ou metastático) são avaliadas. Dados preliminares observados em uma coorte de pacientes com câncer cervical tratado anteriormente sugerem um perfil risco/benefício positivo para essa população com alta necessidade não atendida. Ver Exemplo 1 e 2 acima.

## Métodos

[00368] Esse estudo de Fase II multicêntrico, internacional de braço único avalia a eficácia, segurança e tolerabilidade de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg em pacientes com câncer cervical recorrente ou metastático. Pacientes elegíveis apresentaram progressão da doença durante ou depois do tratamento com a quimioterapia dupla em combinação com bevacizumabe se elegíveis para receber bevacizumabe. As pacientes haviam recebido não mais de 2 terapias sistêmicas anteriores para sua doença metastática ou recorrente. As

pacientes elegíveis são tratadas com tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg intravenosa (IV), a cada 3 semanas (1x 3/3 semanas) até que atendam a um critério predefinido para descontinuação (Figura 11). A imagem é obtida a cada seis semanas, para as 30 primeiras semanas, e a cada 12 semanas posteriormente. As respostas são confirmadas não antes de 4 semanas (28 dias) depois da primeira avaliação de resposta. Cerca de 100 pacientes, idade  $\geq 18$  anos, são incluídas no estudo.

[00369] Os critérios de inclusão e exclusão para pacientes incluídas no estudo são mostrados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Lista de critérios de inclusão e exclusão

<b>Crítérios de inclusão</b>	
	<p>Pacientes com câncer cervical metastático extra-pélvico ou recorrente incluindo histologia de células escamosas, adenocarcinoma ou adenoescamoso, que: Apresentaram progressão da doença durante ou depois do tratamento com: quimioterapia dupla incluindo paclitaxel e cisplatina ou carboplatina</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p style="text-align: center;">paclitaxel e topotecano,</p> <p>e que receberam ou são inelegíveis para o tratamento com bevacizumabe de acordo com os padrões locais.</p> <p>Receberam não mais de 2 esquemas anteriores de tratamento sistêmico para câncer cervical recorrente ou metastático.</p> <p>Não são candidatas para terapia curativa, incluindo entre outros, radioterapia ou cirurgia de exenteração</p> <p>Doença mensurável de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliada por revisão central independente das imagens.</p> <p style="text-align: center;">Idade <math>\geq 18</math> anos.</p> <p>Função renal aceitável: Taxa de filtração glomerular (TFG) (Cockcroft-Gault) (GFR) <math>&gt; 45</math> mL/min.</p> <p>Função hepática aceitável: Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) <math>\leq 3</math> vezes o limite superior da normalidade (LSN) (se tumor/metástases hepáticas estiverem presentes, então <math>\leq 5 \times</math> LSN é permitido); bilirrubina <math>\leq 1,5 \times</math> LSN, exceto em pacientes diagnosticadas com síndrome de Gilbert, bilirrubina direta <math>\leq 2 \times</math> LSN.</p> <p>Condição hematológica aceitável: Hemoglobina <math>\geq 5,6</math> mmol/L (9,0 g/dL), contagem absoluta de neutrófilos (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math> (<math>1,5 \times 10^9/\text{L}</math>); número de plaquetas <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math> avaliado pelo menos 2 semanas após transfusão com hemoderivados e/ou suporte com fator de crescimento.</p> <p>Status de coagulação aceitável: Índice Internacional normalizado (INR) <math>\leq 1,2</math> (pacientes não em terapia anticoagulante), e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) <math>\leq 1,25</math> LSN; pacientes em terapia anticoagulante (por exemplo, varfarina) devem estar em uma dose estável (sem titulação ativa) por pelo menos 4 semanas antes da seleção e devem ter INR <math>\leq 2,5</math> para elegibilidade.</p> <p>Performance status na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1, avaliado dentro de 7 dias do Dia 1 do ciclo 1.</p> <p style="text-align: center;">Expectativa de vida de pelo menos três meses.</p> <p>Teste de gravidez negativo no soro (em pacientes com 18-55 anos de idade; a pós-menopausa deve ser confirmada na eCRF para pacientes <math>&gt;55</math> anos). Mulheres que estão grávidas ou amamentando não são elegíveis.</p> <p>Pacientes em idade fértil devem concordar com o uso de contracepção adequada durante e por 6 meses depois da última administração de tisotumabe vedotina.</p> <p>Contracepção adequada para mulheres é definida como métodos altamente efetivos</p>

	<p>de contracepção. Em países onde são requeridos, dois métodos altamente efetivos de contracepção serão um critério de inclusão.</p> <p>Todas as pacientes devem fornecer uma amostra de biópsia durante a seleção. São requeridas biópsias em arquivo ou frescas por agulha grossa (<i>core</i>) (aspirados não são aceitáveis). Blocos FFPE ou pelo menos 10 lâminas com cortes de 5 micrômetros de espessura são aceitáveis para elegibilidade.</p> <p>Após o recebimento do consentimento verbal e por escrito de informações sobre o estudo, as pacientes devem fornecer o consentimento assinado antes que qualquer atividade relacionada ao estudo seja realizada.</p>
<p><b>Crítérios de exclusão</b></p>	<p>Hematológicos: Defeitos passados ou atuais conhecidos de coagulação levando a um risco aumentado de sangramento; hemorragia alveolar difusa associada à vasculite; diátese hemorrágica conhecida; sangramento de grande porte em andamento; trauma com risco aumentado de sangramento de ameaça à vida ou história de trauma grave na cabeça ou cirurgia intracraniana em dois meses da inclusão no estudo.</p> <p>Cardiovascular: Doença cardíaca clinicamente significativa incluindo angina instável, infarto agudo do miocárdio 6 meses antes da seleção; insuficiência cardíaca congestiva conhecida (Grau III ou IV segundo a classificação da <i>New York Heart Association</i>) e/ou fração de ejeção cardíaca diminuída conhecida de &lt; 45%; prolongamento basal acentuado do intervalo QT/QTc (por exemplo, demonstração repetida de um intervalo QTc &gt;450 ms), bloqueio completo de ramo esquerdo do feixe (definido como intervalo QRS <math>\geq</math> 120 ms na forma de bloqueio de ramo esquerdo do feixe) ou bloqueio incompleto de ramo esquerdo do feixe.</p> <p>Sistema nervoso central: Qualquer história de malformação arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral ou acidente vascular cerebral (ataque isquêmico transitório &gt;1 mês antes da seleção é permitido).</p> <p>Oftalmológico: Doença ativa na superfície ocular no basal (conforme avaliada por oftalmologista em caso de suspeita de doença ativa na superfície ocular pelo investigador). Pacientes com qualquer episódio anterior de conjuntivite cicatricial ou síndrome de Steven Johnson (conforme avaliado pelo investigador) não são elegíveis.</p> <p>Outro câncer/metástases: Neoplasia maligna passada ou atual conhecida além de diagnóstico de inclusão, exceto por: carcinoma basocelular ou espinocelular não invasivo da pele; câncer de bexiga superficial não invasivo; qualquer câncer curável com uma resposta completa (RC) de &gt; 5 anos de duração.</p> <p>Metástases cerebrais são permitidas <u>se os critérios seguintes forem atendidos</u>:  Terapia definitiva (por exemplo: cirurgia ou radioterapia cerebral estereotáxica) tenha sido concluída &gt; 28 dias antes da primeira dose de tisetumabe vedotina; paciente não tenha evidência de progressão clínica ou radiológica do tumor; pacientes tenham concluído terapia corticosteroide peri-operatória ou redução gradual do esteroide. Terapia esteroide crônica é aceitável desde que a dose seja estável por 1 mês antes da seleção.</p> <p>Medicamentos ou esquemas de tratamento excluídos: Terapia anticoagulante terapêutica ou terapia antiplaquetária A MENOS QUE a paciente não esteja mais sendo titulada ativamente para sua anticoagulação (por exemplo, varfarina) e esteja em uso de doses estáveis por pelo menos 4 semanas antes da seleção; dose cumulativa de corticosteroide <math>\geq</math> 150 mg (prednisona ou doses equivalentes de corticosteroides) dentro de 2 semanas da primeira administração de tisetumabe vedotina.</p> <p>Cirurgia/procedimentos: Cirurgia de grande porte dentro de 4 semanas ou biópsia aberta dentro de 7 dias antes da primeira administração de tisetumabe vedotina. Pacientes que tenham planejada cirurgia de grande porte durante o período de tratamento devem ser excluídas do estudo.</p> <p>Neuropatia periférica grau <math>\geq</math> 2  Terapia anterior:  Qualquer tratamento anterior com fármacos derivados de MMAE.  Qualquer terapia antineoplásica, incluindo pequenas moléculas, imunoterapia, quimioterapia, anticorpos monoclonais ou qualquer outro fármaco experimental dentro de 28 dias antes da primeira administração de tisetumabe vedotina. Pacientes que não tenham se recuperado de efeitos colaterais sintomáticos da radioterapia ou de sintomas de toxicidades autoimunes relacionadas à terapia imune anterior quando do início do procedimento de seleção não são elegíveis.</p>

	<p>Outro: Condição médica descontrolada, significativa em andamento; infecção viral, bacteriana ou fúngica ativa clinicamente significativa com necessidade de tratamento IV ou oral (VO) com terapia antimicrobiana finalizando em menos de 7 dias antes da primeira administração de tisotumabe vedotina; soropositividade conhecida para o vírus da imunodeficiência humana; história conhecida de infecção pelo vírus da hepatite B ou C.</p> <p>Paciente com qualquer condição que, no parecer do investigador, a participação não seria de melhor interesse da paciente (por exemplo, comprometeria o bem-estar) ou que impedira, limitaria ou confundiria as avaliações especificadas pelo protocolo.</p> <p>Paciente tenha alergias conhecidas, hipersensibilidade ou intolerância ao tisotumabe vedotina ou a seus excipientes.</p>
--	--

[00370] Frascos-ampolas liofilizados contendo 40 mg de tisotumabe vedotina são armazenados em uma geladeira entre 2 °C e 8 °C. Tisotumabe vedotina é reconstituído em 4 mL de água, levando a uma solução reconstituída de tisotumabe vedotina 10 mg/mL, histidina 30 mM, sacarose 88 mM e D-manitol 165 mM. A solução reconstituída com o conjugado fármaco-anticorpo tem pH igual a 6,0. O tisotumabe vedotina reconstituído é diluído em uma bolsa de infusão com NaCl 0,9% de acordo com a dose calculada para a paciente receber de tisotumabe vedotina 2,0 mg/kg. A infusão intravenosa é concluída dentro de 24 horas depois que o frasco-ampola de tisotumabe vedotina tenha sido reconstituído. Um filtro em linha de 0,2 µm é usado para infusão intravenosa. O volume inteiro de 100 mL da bolsa de infusão preparada é administrado. Não é previsto volume morto. Para pacientes que não toleram o esquema de administração especificado pelo protocolo, reduções da dose são permitidas para permitir que a paciente continue o tratamento com tisotumabe vedotina (Tabela 9).

**Tabela 9.** Esquema para modificação de dose

Dose anterior de tisotumabe vedotina	Dose reduzida de tisotumabe vedotina
2,0 mg/kg	1,3 mg/kg
1,3 mg/kg	0,9 mg/kg
0,9 mg/kg	0,9 mg/kg*

\*Se a paciente já estiver sendo tratada com tisotumabe vedotina 0,9 mg/kg, 1x a cada 3 semanas, a dose de tisotumabe vedotina não é reduzida mais.

[00371] Os objetivos e desfechos são descritos na Tabela 10. A taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada e um intervalo de confiança 95% exato bilateral é calculado 27 semanas depois que a última paciente tiver recebido a primeira dose de tisotumabe vedotina. Pressupondo uma TRO confirmada verdadeira de 25% para tisotumabe vedotina, 100 pacientes proporcionam

96% de poder para excluir uma TRO igual ou inferior a 11% (valor p unilateral de 2,5%).

**Tabela 10. Objetivos e desfechos**

OBJETIVOS	DESFECHOS
<b>Primário</b>	
Determinar a eficácia antitumoral em pacientes com câncer cervical.	Taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada com base no RECIST v1.1, avaliada pelo comitê de revisão independente.
<b>Secundários</b>	
<p>Avaliar a durabilidade e o tempo até a resposta.</p> <p>Avaliar outros resultados clínicos.</p> <p>Avaliar a segurança e tolerabilidade.</p>	<p>Duração da resposta (DDR).</p> <p>Tempo até a resposta (TAR).</p> <p>TRO confirmada por RECIST v1.1, avaliação pelo investigador.</p> <p>Sobrevida livre de progressão (SLP) por RECIST v1.1 pelo IRC.</p> <p>Sobrevida global (SG).</p> <p>Eventos adversos e parâmetros laboratoriais de segurança.</p> <p>Farmacocinética (PK).</p> <p>Imunogenicidade (Anticorpos antimedicação [ADAs]) de tisotumabe vedotina.</p>
<b>Exploratórios</b>	
<p>Avaliar biomarcadores relacionados à resposta clínica.</p> <p>Avaliar biomarcadores farmacodinâmicos potenciais de tisotumabe vedotina.</p> <p>Avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQL) em pacientes com câncer cervical tratadas com tisotumabe vedotina.</p>	<p>Expressão de TF em biópsias pré-tratamento e pós-progressão do tumor, TF circulante, análises proteômica e variações genéticas.</p> <p>TF circulante e análises proteômicas.</p> <p>Questionários relevantes de HRQL.</p>

[00372] Se uma paciente for descontinuada do tratamento em estudo antes do final do esquema de tratamento, isso não resulta na retirada automática da paciente do estudo. O tratamento em estudo de uma paciente é descontinuado se: é verificada progressão da doença radiográfica pela revisão do comitê independente; as regras para interrupção de segurança são cumpridas; toxicidade inaceitável requer descontinuação do tratamento; o investigador acredita que, por motivos de segurança (por exemplo, evento adverso), é no melhor interesse da paciente parar o tratamento; gravidez; escolha da paciente; e/ou uma nova terapia antineoplásica é iniciada. Quando o tratamento é descontinuado, os investigadores realizam uma visita de acompanhamento de segurança. A visita de acompanhamento de segurança é realizada 15 dias  $\pm$  5 dias depois da última dose de tisotumabe vedotina e antes do início de novo tratamento anticâncer e inclui a maioria das avaliações

realizadas na seleção e avaliações de resposta. Quando da descontinuação do tratamento, as pacientes continuam a ser acompanhadas para avaliações pós-tratamento até óbito ou retirada do estudo. As regras para interrupção de segurança para descontinuação do tratamento incluem as seguintes no caso de toxicidade ocular: primeira recorrência de conjuntivite grau  $\geq 3$  CTCAE (apesar de redução da dose); terceira recorrência de ceratite grau  $\leq 2$  CTCAE (apesar de reduções da dose); primeira ocorrência de ceratite grau  $\geq 3$  CTCAE; a avaliação oftalmológica revela cicatrização conjuntival/córnea; simbléfaro de qualquer grau; manchas fluorescentes ou ulceração conjuntival de qualquer grau que não se estabilizem ou melhorem depois de redução da dose; ou qualquer adiamento da dose relacionado à toxicidade ocular acima de 12 semanas. As regras para interrupção de segurança para descontinuação do tratamento incluem as seguintes no caso de outros eventos adversos além de toxicidade ocular: segunda ocorrência de reação relacionada à infusão de grau 3 (apesar de pré-medicação); primeira ocorrência de reação relacionada à infusão de grau  $\geq 4$ ; primeira ocorrência de mucosite de grau  $\geq 4$ ; primeira ocorrência de neuropatia periférica de grau  $\geq 4$ ; qualquer evento de hemorragia pulmonar ou no SNC de grau  $\geq 2$ ; ou qualquer evento de hemorragia de grau  $\geq 3$  para pacientes em terapia anticoagulante.

[00373] Três eventos adversos de interesse especial são eventos adversos oculares, eventos adversos de neuropatia periférica e eventos adversos de sangramento. Para EAs oculares: EAs de conjuntivite grau 1-2 são frequentemente relatados em relação ao tratamento com tisotumabe vedotina. Casos graves (grau  $\geq 3$  CTCAE) de conjuntivite e ceratite são observados, no entanto, a implementação de um plano abrangente de mitigação e medidas preventivas reduzem substancialmente a frequência e a gravidade das reações adversas oculares. A fim de prevenir EAs oculares, as seguintes diretrizes para pré-medicação ocular são seguintes: uso de colírios lubrificantes sem conservantes desde o início do tratamento com tisotumabe

vedotina até o final do tratamento; evitar o uso de lentes de contato durante o tratamento com tisetumabe vedotina; uso de compressas refrescantes, conservadas sob refrigeração, para os olhos durante a infusão, por exemplo, THERA PEARL Eye Mask ou semelhante, a serem aplicadas imediatamente antes da infusão de acordo com as instruções fornecidas com as compressas refrescantes para os olhos; administração de vasoconstritor ocular local antes da infusão (tartarato de brimonidina 0,2% colírio ou similar, 3 gotas em cada olho imediatamente antes de iniciar a infusão; caso contrário a ser utilizado de acordo com as informações de prescrição do produto). Se a paciente não tolerar vasoconstritores oculares devido a reações adversas, o tratamento continuado com esses deve ser parado; e aplicação de colírio com esteroide por 3 dias desde o dia da infusão (dexametasona 0,1% colírio ou equivalente, 1 gota em cada olho 3 vezes ao dia por 3 dias [a primeira gota a ser aplicada antes de iniciar a administração de tisetumabe vedotina], caso contrário a ser utilizado de acordo com as informações de prescrição do produto). As diretrizes para o tratamento ocular são mostradas na Tabela 11.

**Tabela 11.** Diretrizes para o tratamento ocular

<b>Sintoma ocular sintoma (grau CTCAE)</b>	<b>Diretrizes para o tratamento</b> (A duração do tratamento é decidida pelo oftalmologista local)
Conjuntivite grau 1	O oftalmologista local prescreve administração frequente de gotas com esteroide tópico sem conservante.
Conjuntivite grau 2	O oftalmologista local prescreve administração frequente (de duas em duas horas) de gotas com esteroide tópico sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservante tal como cloranfenicol.
Conjuntivite grau 3	O oftalmologista local prescreve administração frequente (de duas em duas horas) de gotas com esteroide tópico sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservante tal como cloranfenicol.
Ceratite grau 1	O oftalmologista local prescreve administração frequente de gotas com esteroide tópico sem conservante.
Ceratite grau 2	O oftalmologista local prescreve administração frequente (de duas em duas horas) de gotas com esteroide tópico sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservante tal como cloranfenicol.
Ulceração conjuntival: Qualquer grau	O oftalmologista local prescreve administração frequente (de duas em duas horas) de gotas com esteroide tópico sem conservante em conjunto com profilaxia antibiótica sem conservante tal como cloranfenicol.

[00374] Para EAs de neuropatia periférica (incluindo neuropatia periférica; neuropatia sensorial periférica; neuropatia motora periférica; polineuropatia): Neuropatia periférica é uma reação adversa bem conhecida

ao tratamento com quimioterápicos (incluindo cisplatina e taxanos) bem como ADCs baseados em MMAE, e é frequentemente relatada em relação ao tratamento com tisetumabe vedotina. A maioria dos casos relatados são de grau 1-2; no entanto, a neuropatia periférica é a principal causa de descontinuação permanente do tratamento com tisetumabe vedotina. Há um plano de mitigação, incluindo redução da dose (ver Tabela 9) e adiamento da dose (ou seja, suspender a administração até que o evento tenha melhorado para grau  $\leq 1$ ), definido para impedir o início de neuropatia periférica bem como a deterioração de condições preexistentes. Para EAs de sangramento: Eventos de sangramento são considerados de interesse especial devido ao modo de ação de tisetumabe vedotina. Alinhado com os achados pré-clínicos, não se verificou impacto importante sobre o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) ou tempo de protrombina (PT) até o momento para pacientes tratados com tisetumabe vedotina. Epistaxe é o EA mais comum relatado, no entanto, quase todos os casos são de grau 1. Excluindo epistaxe, nenhuma relação causal foi estabelecida para a maioria dos eventos relatados de sangramento e o tratamento com tisetumabe vedotina.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de câncer cervical em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar ao indivíduo um conjugado fármaco-anticorpo que se liga ao fator tecidual (TF), em que o conjugado fármaco-anticorpo compreende um anticorpo anti-TF, ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, conjugado a monometilauristatina ou um análogo funcional da mesma ou um derivado funcional da mesma, e em que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado a uma dose que varia entre aproximadamente 1,5 mg/kg e 2,1 mg/kg.

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

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

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

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e não respondeu ao tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e sofreu recidiva após o tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o indivíduo foi tratado anteriormente com um ou mais agentes terapêuticos e apresentou progressão da doença durante o

tratamento, em que um ou mais dos agentes terapêuticos não é o conjugado fármaco-anticorpo.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos agentes terapêuticos é um agente terapêutico à base de platina.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos agentes terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: paclitaxel, cisplatina, carboplatina, topotecano, gencitabina, fluorouracila, ixabepilona, mesilato de imatinibe, docetaxel, gefitinibe, paclitaxel, pemetrexede, vinorelbina, doxil, cetuximabe, pembrolizumabe, nivolumabe e bevacizumabe.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o indivíduo apresentou progressão da doença durante ou depois do tratamento com:

- a) paclitaxel e cisplatina,
- b) paclitaxel e carboplatina ou
- c) paclitaxel e topotecano.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo recebeu tratamento com bevacizumabe.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é inelegível para o tratamento com bevacizumabe.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não é candidato para terapia curativa.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a terapia curativa compreende radioterapia e/ou cirurgia de exenteração.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não respondeu ao tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o indivíduo sofreu recidiva após o tratamento com não mais de dois esquemas anteriores de tratamento sistêmico.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é um adenocarcinoma, um carcinoma adenoescamoso ou um carcinoma espinocelular.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é um câncer cervical em estágio avançado, tal como câncer cervical em estágio 3 ou estágio 4, tal como câncer cervical metastático.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o câncer cervical é câncer cervical recorrente.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que a monometil auristatina é monometil auristatina E (MMAE).

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo é um anticorpo monoclonal ou um fragmento monoclonal de ligação ao antígeno do mesmo.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve, em que a região variável da cadeia pesada compreende:

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

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

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

em que a região variável da cadeia leve compreende:

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

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

(iii) uma CDR-L3 compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:6, em que as CDRs do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo são definidas pelo esquema de numeração IMGT.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85% idêntica à sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações a 23, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno do conjugado fármaco-anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:7 e uma região variável da cadeia leve compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

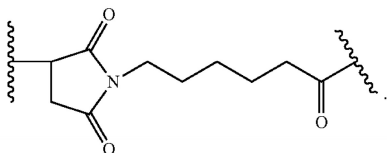
a 24, caracterizado pelo fato de que o anticorpo anti-TF do conjugado fármaco-anticorpo é tisetumabe.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o conjugado fármaco-anticorpo compreende ainda um *linker* entre o anticorpo anti-TF ou seu fragmento de ligação ao antígeno e a monometil auristatina.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o *linker* é um peptídeo de ligação clivável.

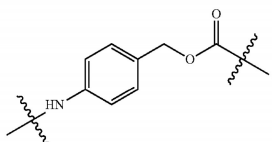
28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o peptídeo de ligação clivável possui uma fórmula: -MC-vc-PAB-, em que:

a) MC é:



b) vc é o dipeptídeo valina-citrulina e

c) PAB é:



29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizado pelo fato de que o *linker* é ligado a resíduos sulfidríla do anticorpo anti-TF, obtidos por redução parcial ou redução completa do anticorpo anti-TF ou de seu fragmento de ligação ao antígeno.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o *linker* é ligado a MMAE, em que o conjugado fármaco-anticorpo possui a seguinte estrutura:



35. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado pelo fato de que um ou mais efeitos terapêuticos no indivíduo são melhorados após a administração do conjugado fármaco-anticorpo em relação a um basal.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que um ou mais dos efeitos terapêuticos são selecionados dentre o grupo que consiste em: tamanho de um tumor derivado do câncer cervical, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo até a resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

37. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado pelo fato de que o tamanho de um tumor derivado do câncer cervical é reduzido em pelo menos aproximadamente 10%, pelo menos aproximadamente 15%, pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80% em relação ao tamanho do tumor derivado do câncer cervical antes da administração do conjugado fármaco-anticorpo.

38. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado pelo fato de que a taxa de resposta objetiva é pelo menos aproximadamente 20%, pelo menos aproximadamente 25%, pelo menos aproximadamente 30%, pelo menos aproximadamente 35%, pelo menos aproximadamente 40%, pelo menos aproximadamente 45%, pelo menos aproximadamente 50%, pelo menos aproximadamente 60%, pelo menos aproximadamente 70% ou pelo menos aproximadamente 80%.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe sobrevida livre de progressão de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos

aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizado pelo fato de que o indivíduo exibe sobrevida global de pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7 meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que a duração da resposta ao conjugado fármaco-anticorpo é pelo menos aproximadamente 1 mês, pelo menos aproximadamente 2 meses, pelo menos aproximadamente 3 meses, pelo menos aproximadamente 4 meses, pelo menos aproximadamente 5 meses, pelo menos aproximadamente 6 meses, pelo menos aproximadamente 7

meses, pelo menos aproximadamente 8 meses, pelo menos aproximadamente 9 meses, pelo menos aproximadamente 10 meses, pelo menos aproximadamente 11 meses, pelo menos aproximadamente 12 meses, pelo menos aproximadamente dezoito meses, pelo menos aproximadamente dois anos, pelo menos aproximadamente três anos, pelo menos aproximadamente quatro anos ou pelo menos aproximadamente cinco anos após a administração do conjugado fármaco-anticorpo.

42. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que o indivíduo apresenta um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para eliminar ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

43. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está em risco de desenvolver um ou mais eventos adversos e recebe ainda um agente terapêutico adicional para prevenir ou reduzir a gravidade de um ou mais eventos adversos.

44. Método de acordo com a reivindicação 42 ou reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que um ou mais eventos adversos são anemia, dor abdominal, hipocalemia, hiponatremia, epistaxe, fadiga, náusea, alopecia, conjuntivite, constipação, perda de apetite, diarreia, vômitos, neuropatia periférica ou deterioração da saúde física geral.

45. Método de acordo com a reivindicação 42 ou reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que um ou mais eventos adversos são um evento adverso de grau 3 ou maior.

46. Método de acordo com a reivindicação 42 ou reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que um ou mais eventos adversos são um evento adverso grave.

47. Método de acordo com a reivindicação 42 ou reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que um ou mais eventos adversos são conjuntivite e/ou ceratite e o agente adicional é um colírio lubrificante sem

conservantes, um vasoconstritor ocular e/ou um colírio com esteroide.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de que o conjugado fármaco-anticorpo é administrado em monoterapia.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um humano.

50. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, caracterizado pelo fato de que o conjugado fármaco-anticorpo está em uma composição farmacêutica compreendendo o conjugado fármaco-anticorpo e um veículo farmacêutico aceitável.

Figura 1

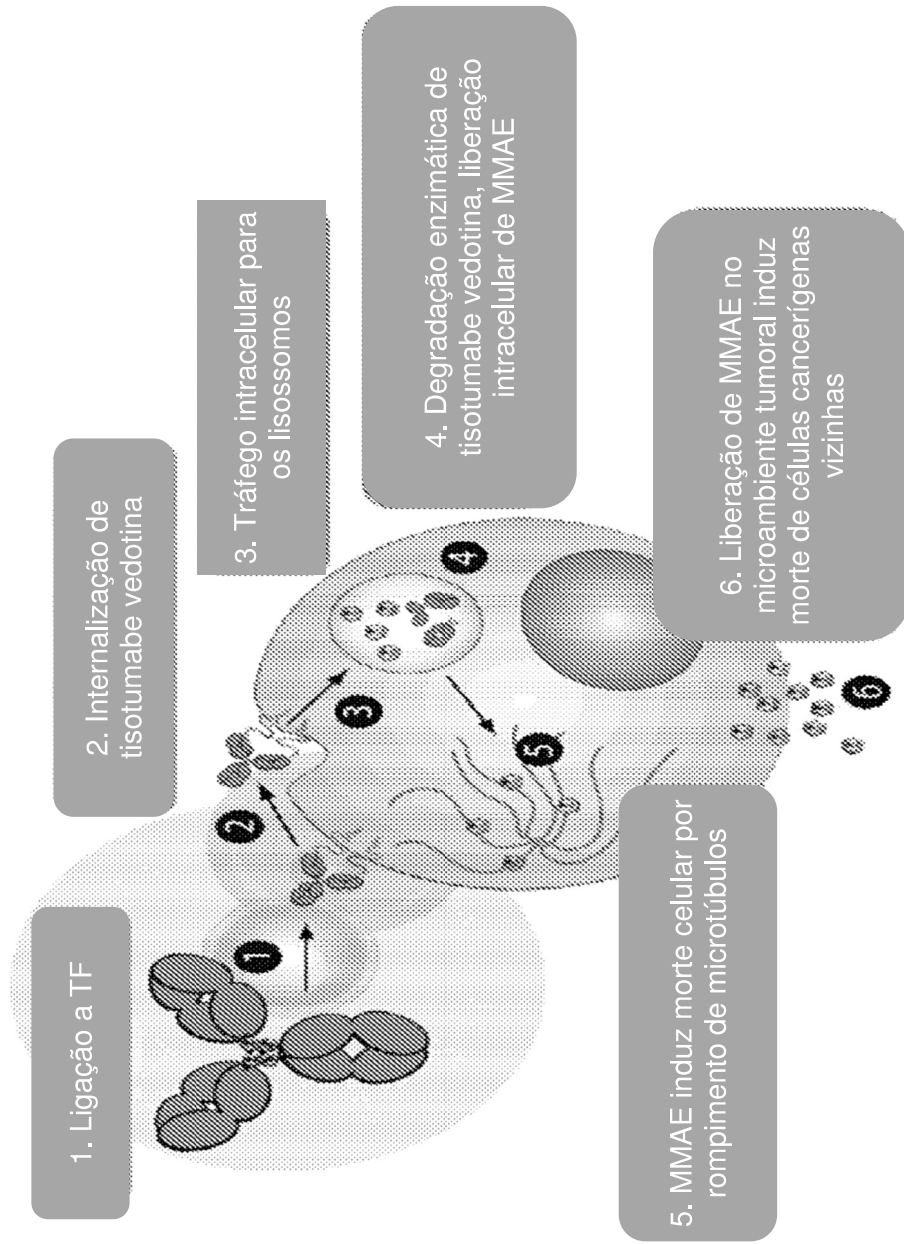
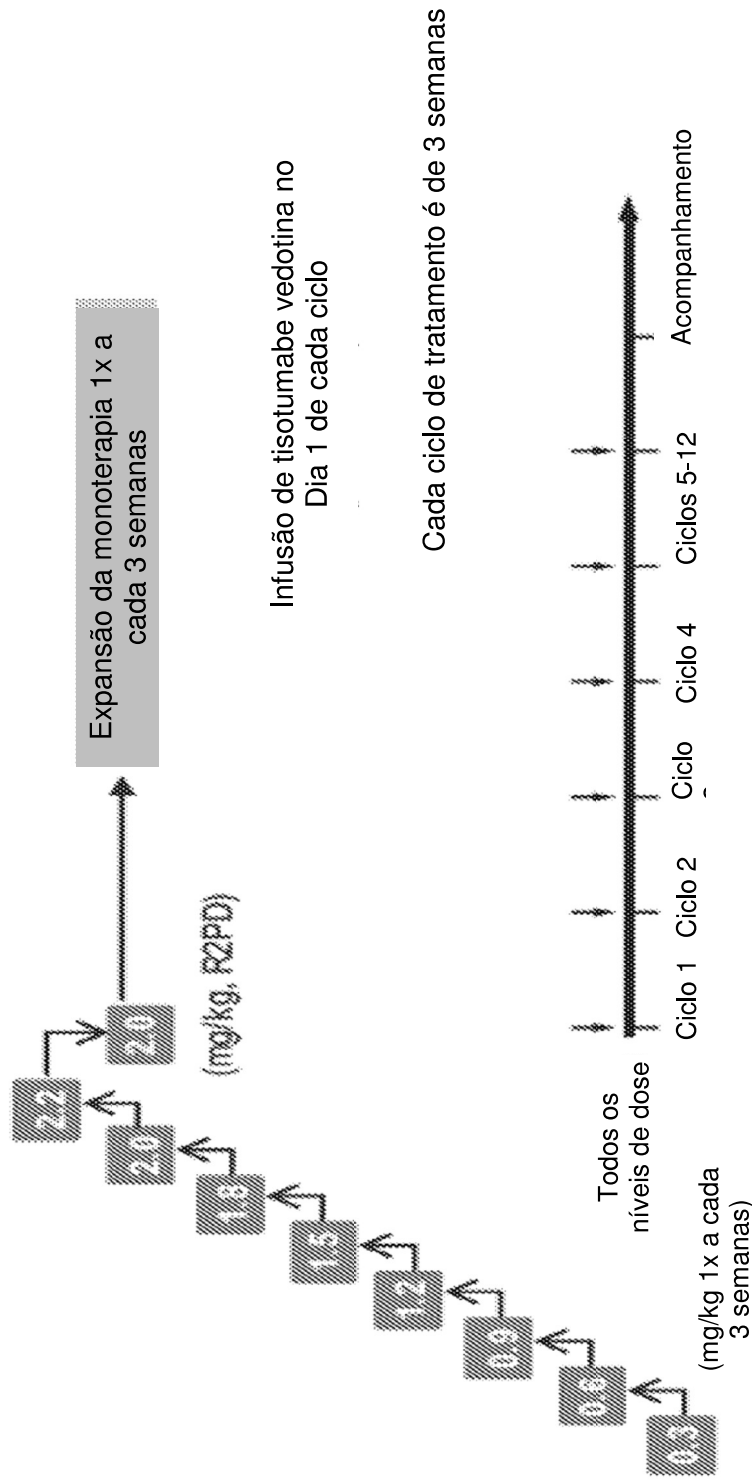


Figura 2



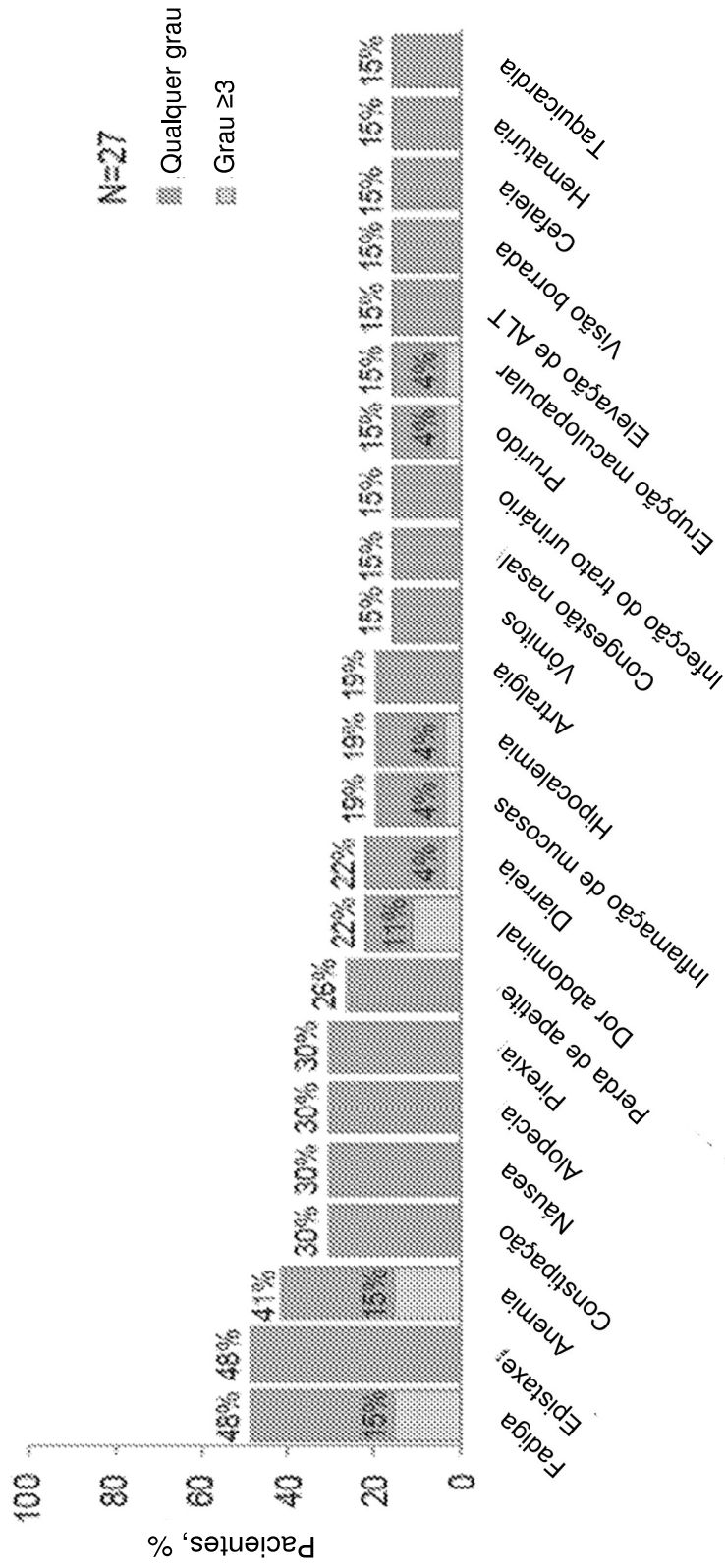


Figura 3

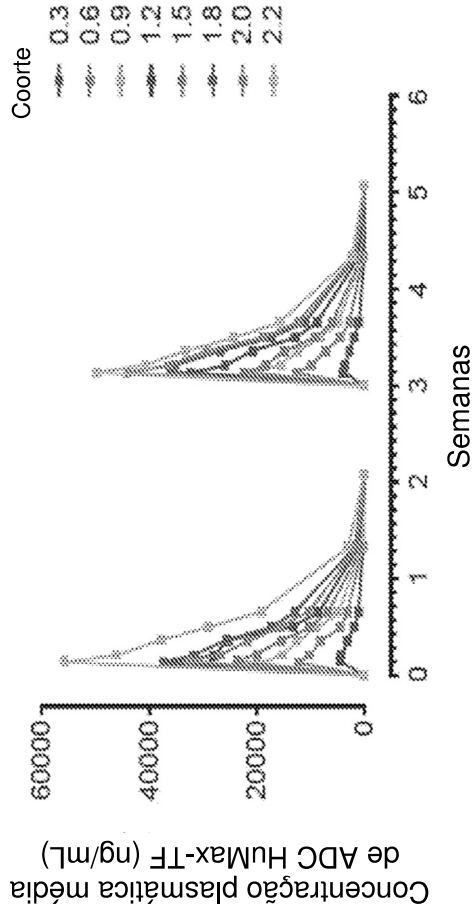


Figura 4A

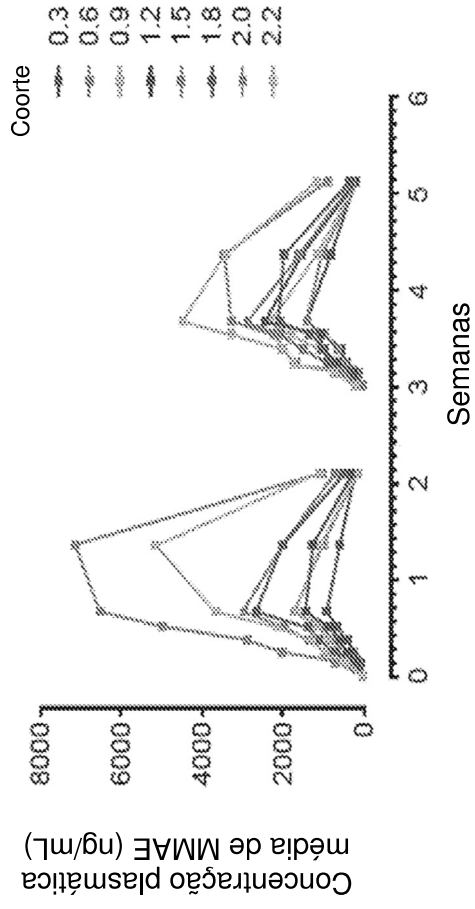


Figura 4B

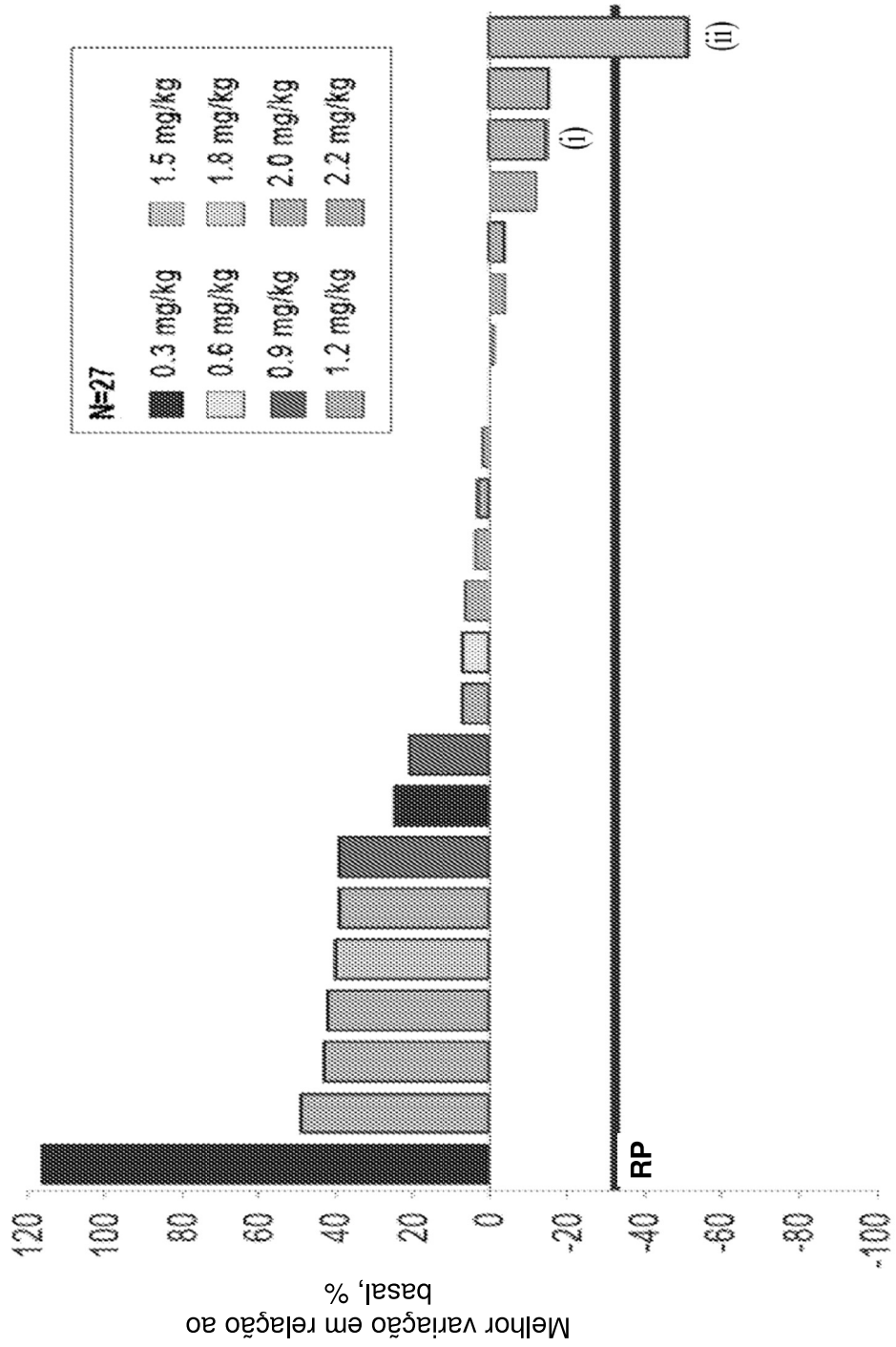
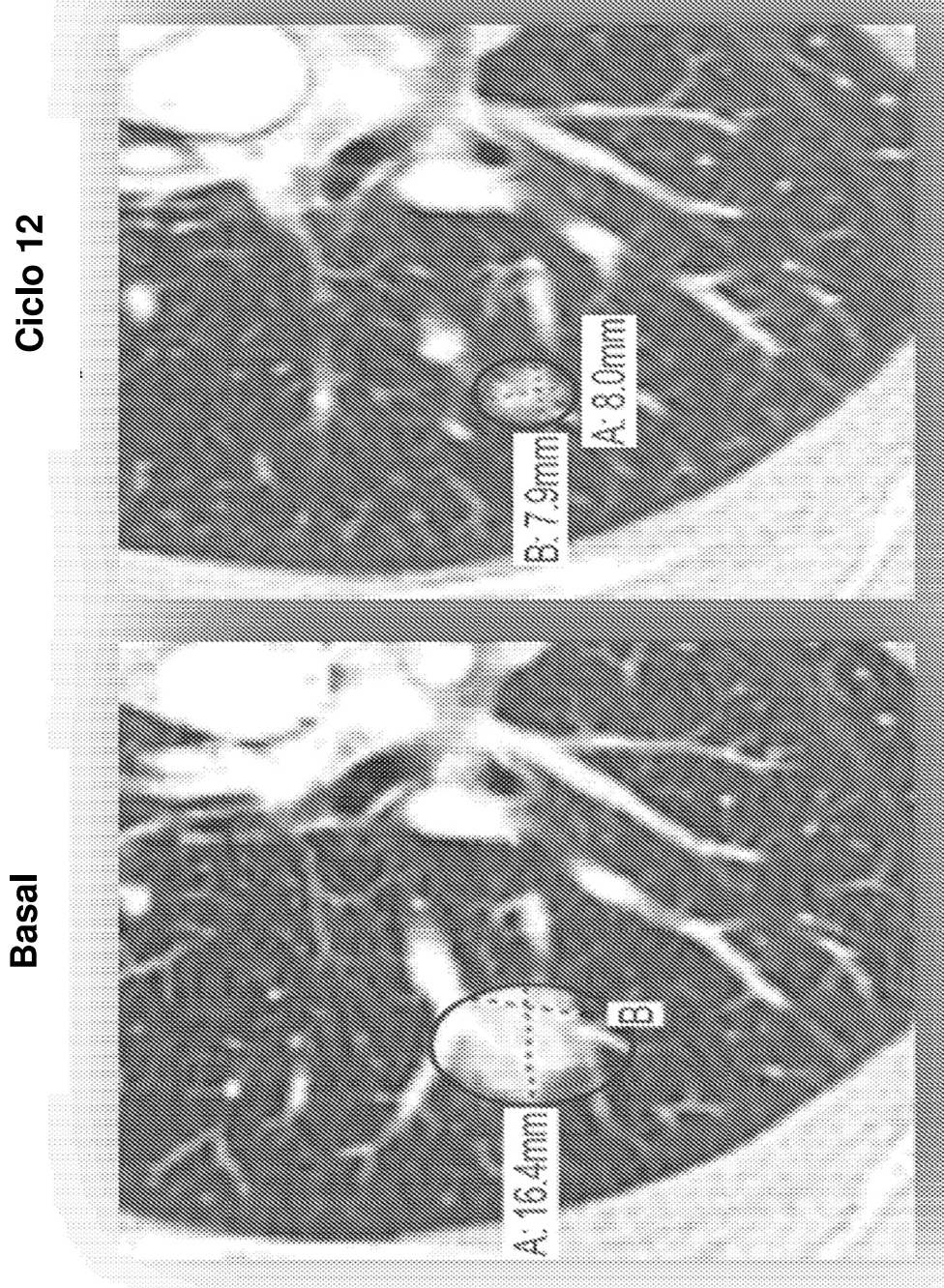


Figura 5

Figura 6



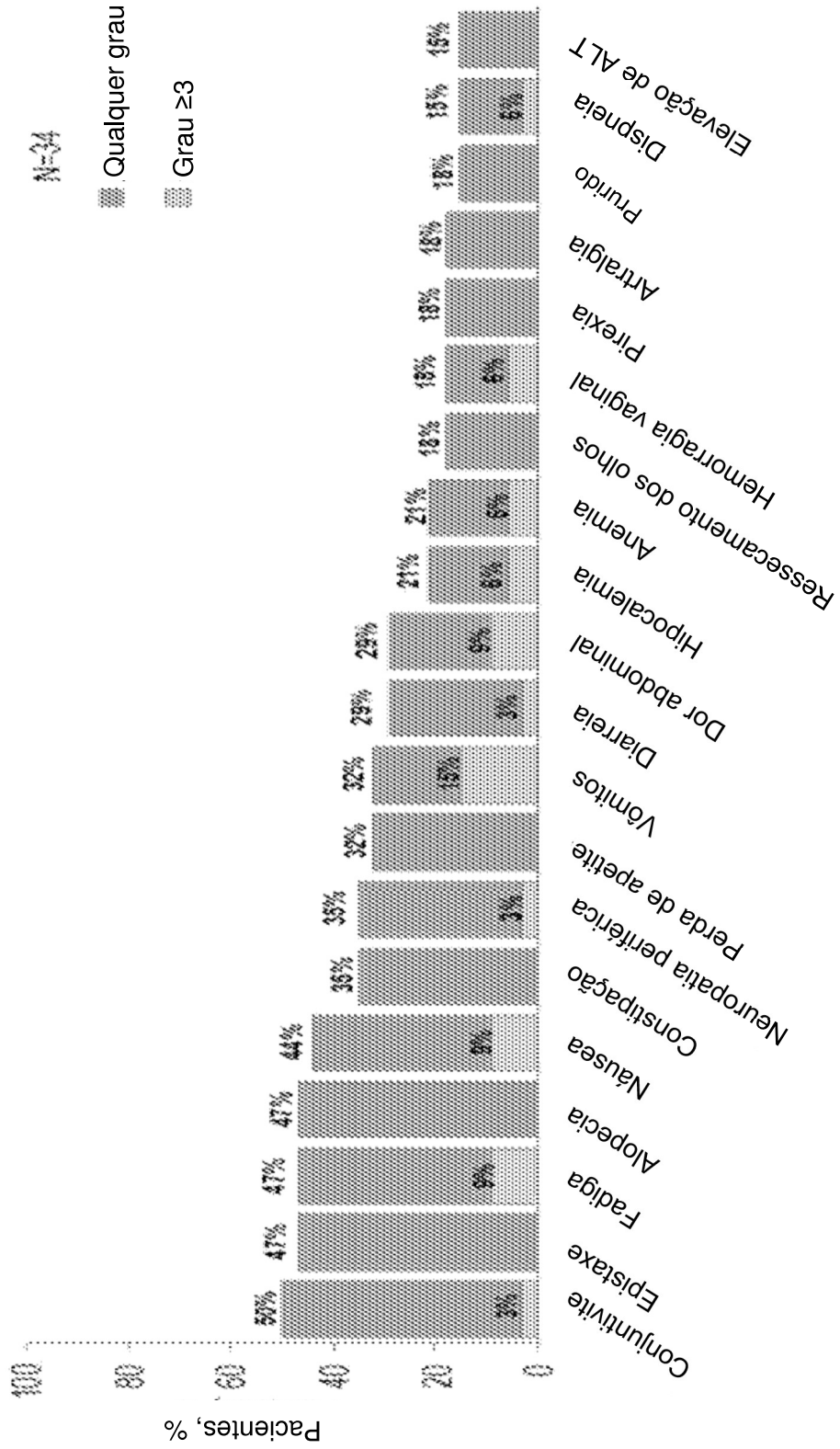


Figura 7

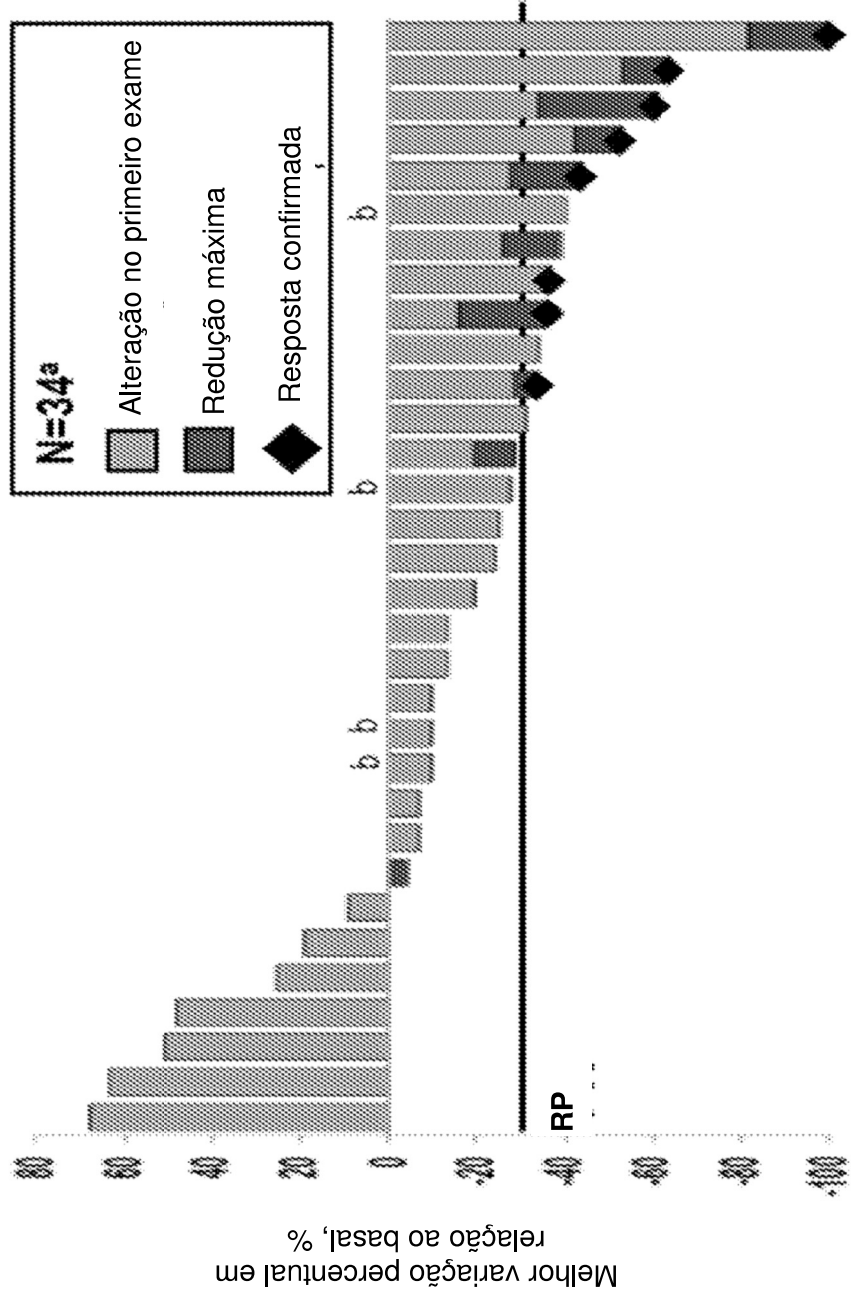


Figura 8

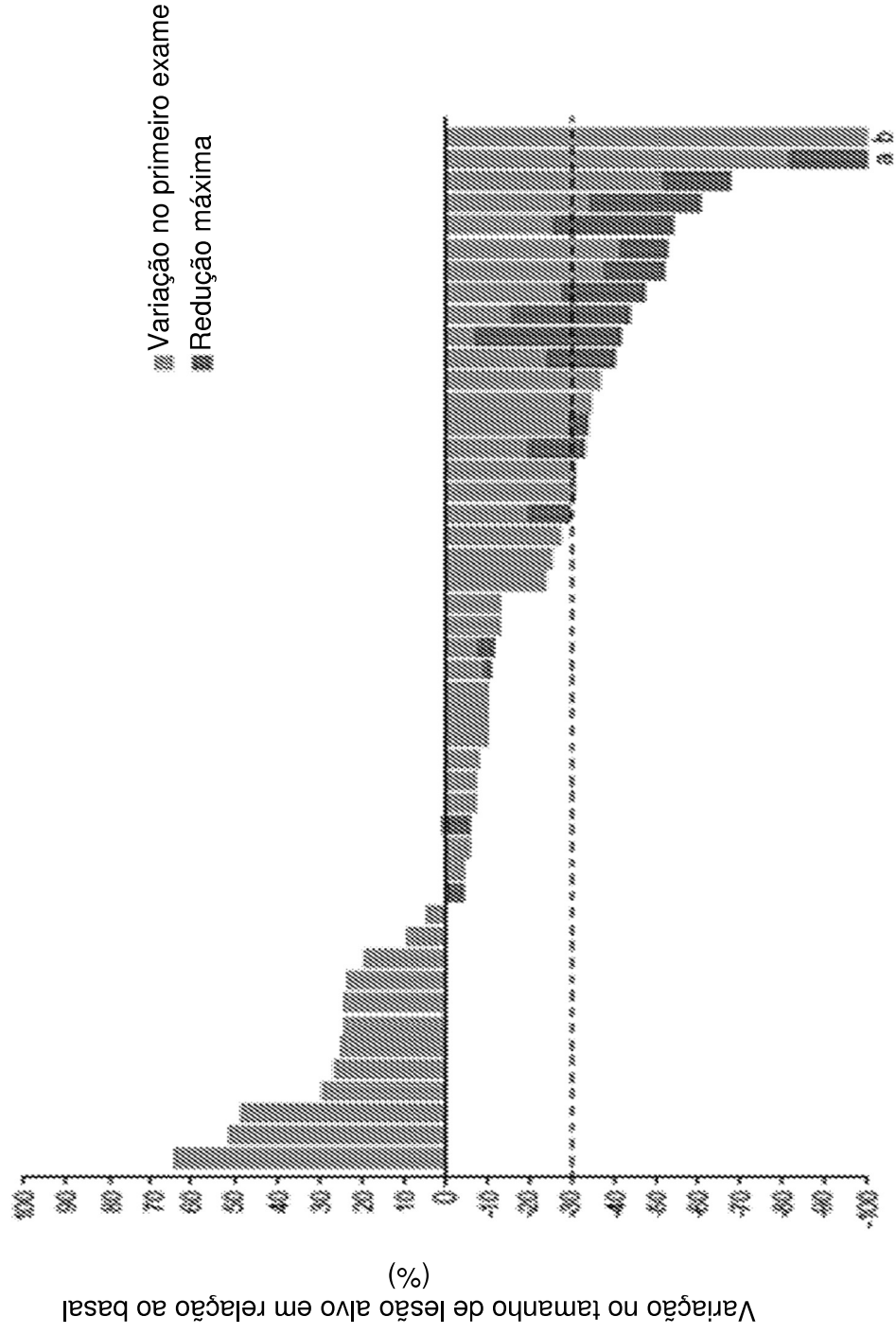


Figura 9

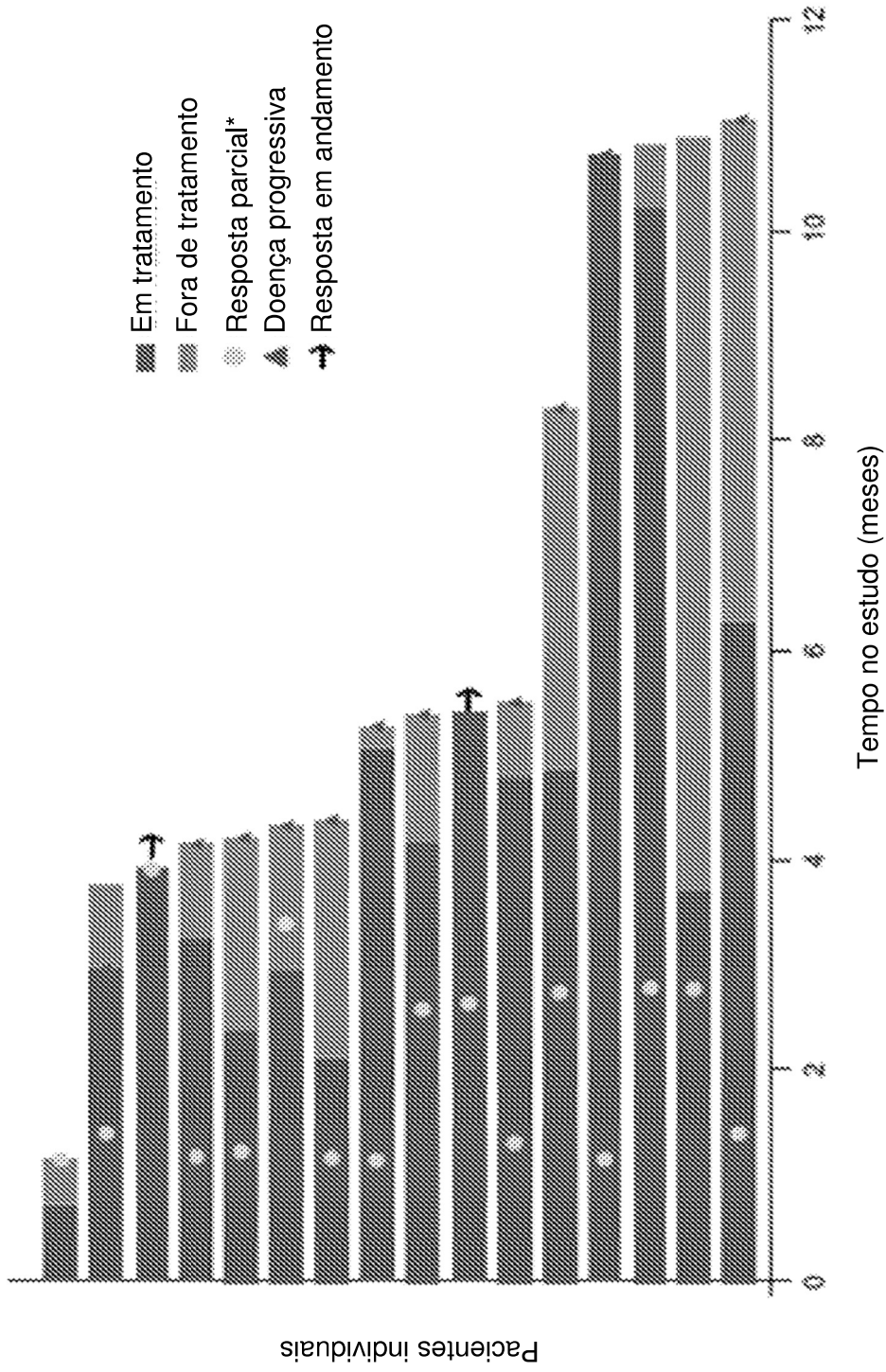
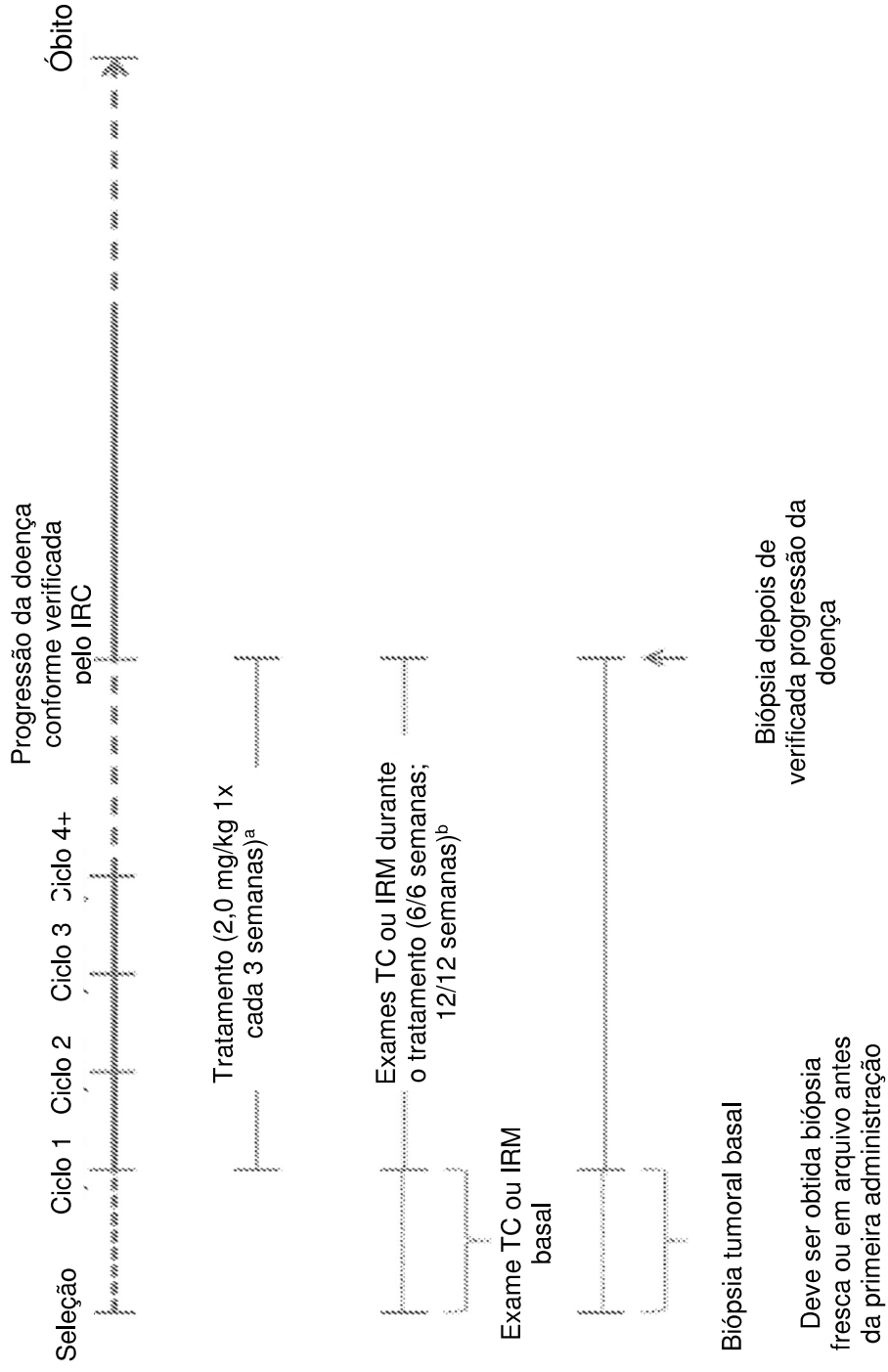


Figura 10

Figura 11



RESUMO

MÉTODO DE TRATAMENTO DE CÂNCER CERVICAL EM UM INDIVÍDUO

A invenção provê métodos e composições para o tratamento de câncer, tal como câncer cervical avançado, em um indivíduo, tal como pela administração de conjugados fármaco-anticorpo que se ligam ao fator tecidual (TF). A invenção também provê artigos manufaturados e composições que compreendem os ditos conjugados fármaco-anticorpo que se ligam ao TF para uso no tratamento de câncer (por exemplo, câncer cervical avançado).