



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108699147 B

(45) 授权公告日 2022.11.01

(21) 申请号 201680079683.1

(74) 专利代理机构 北京信诺创成知识产权代理

(22) 申请日 2016.12.19

有限公司 11728

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 刘金峰

申请公布号 CN 108699147 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2018.10.23

C07K 16/28 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 39/00 (2006.01)

1522311.8 2015.12.17 GB

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

anonymous.Role of Anti-PD-1/PD-L1

2018.07.20

Immunootherapy in Bladder Cancer.《OncLive Insights》.2015,第1卷(第1期),第1-12页.

(86) PCT国际申请的申请数据

M. J. Bader et al.Photodynamic

PCT/EP2016/081798 2016.12.19

Therapy of Bladder Cancer - A Phase I Study Using Hexaminolevulinate (HAL).

(87) PCT国际申请的公布数据

《Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations》.2015,第31卷第1178-1183页.

W02017/103280 EN 2017.06.22

Srinath Sundararajan et al.Anti-PD-1 and PD-L1 therapy for bladder cancer: what is on the horizon?.《future medicine》.2012,第11卷第1-12页.

(73) 专利权人 光治疗ASA公司

审查员 赵永江

地址 挪威奥斯陆

权利要求书1页 说明书10页

(72) 发明人 K·赫斯特达尔

用于膀胱癌的膀胱内治疗

(54) 发明名称

本发明涉及用于膀胱癌的膀胱内治疗。

(57) 摘要

1. 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体以及5-ALA己酯或其药学上可接受的盐在制备用于膀胱癌的治疗方法中的组合物中的用途,其中,所述组合物被灌注进患有膀胱癌的患者的膀胱中,并且其中,在将所述组合物灌注入所述患者的所述膀胱后,所述膀胱内部暴露于光。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物包括或抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体。
3. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述抗PD-L1抗体是MPDL3280A。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述抗PD-1抗体是派姆单抗或纳武单抗。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述组合物包括治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述组合物是半固体组合物或液体组合物。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述组合物是液体组合物。
9. 根据权利要求8所述的用途,其中,所述液体组合物包括在液体载体中的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。
10. 根据权利要求9所述的用途,其中,所述液体载体是水或水溶液。
11. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述组合物包括水,所述组合物的pH在4.5至7.5的范围内。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,将所述组合物通过导管灌注进所述膀胱并停留在所述膀胱中约20分钟至约3小时。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,5-ALA己酯在所述组合物中的浓度为所述组合物总重量的0.1至5重量%的范围内或HAL的药学上可接受的盐的当量浓度。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述组合物是液体组合物,所述液体组合通过在液体载体中,优选在水中或水溶液中,更优选在含水缓冲液中重构包括a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)冻干的5-ALA己酯或其药学上可接受的盐的冻干的组合物获得。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,将所述膀胱内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。
16. 根据权利要求15所述的用途,其中,将所述膀胱内部暴露于白光,随后暴露于蓝光。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中,所述组合物用在排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗的方法中。
18. 根据权利要求17所述的用途,其中,进行所述新辅助治疗的方法和所述膀胱切除术之间的时间是零至6周。
19. 根据权利要求1至16任一项所述的用途,其中,所述组合物是用在经受经尿道切除术(TUR)的膀胱癌患者的辅助治疗的方法中。
20. 根据权利要求19所述的用途,其中,进行所述辅助治疗的方法和所述TUR之间的时间是零至6周。
21. 根据权利要求19所述的用途,其中,所述辅助治疗的方法和所述TUR同时进行。

用于膀胱癌的膀胱内治疗

[0001] 本发明涉及用于膀胱癌的膀胱内(即膀胱内部)治疗。

[0002] 膀胱癌是全球第九名最常见的癌症诊断,每年超过330000新发病例以及每年超过130000人死亡。在任何时间,270万人有泌尿膀胱癌病史。

[0003] 膀胱癌的诊断最终取决于膀胱的膀胱镜的检查(膀胱镜检查)以及切除组织的组织学评估。一般来说,膀胱镜检查最初是在诊所内使用灵活的仪器来进行的。在膀胱癌的初步诊断中,70%的病例被诊断为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),而大约30%被诊断为肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。

[0004] 如果在膀胱镜期间已经检测到膀胱肿瘤,则患者将经受经尿道切除术(TUR),即经由尿道使膀胱可视化并切除肿瘤和病变的手术。在NMIBC的情况下,这种切除是为了完全移除肿瘤,在MIBC的情况下;这种切除是姑息性的。除了肿瘤切除之外,也进行TUR以便能够使病理学家对切除的肿瘤/肿瘤活组织检查进行正确的组织学诊断。

[0005] 对于患有MIBC的患者,标准治疗是根治性膀胱切除术,即移除膀胱和邻近器官,也就是男性的前列腺和精囊以及女性的子宫和附件。还包括切割区域淋巴结。对于进展风险高的NMIBC患者,即患有多次复发的高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或伴有原位癌(CIS)的高级别肿瘤的患者,也提倡进行膀胱切除术。

[0006] 此外,对于已接受卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)免疫治疗但这种治疗已失败的患有NMIBC的患者,提供进行膀胱切除术。

[0007] 尽管作为MIBC治疗的黄金标准并且在患有某些类型的NMIBC的患者中提倡,但根治性膀胱切除术在约50%的患者中提供5年的生存。为了改善这些不令人满意的结果,自二十世纪八十年代以来已经探索使用新辅助治疗。

[0008] 目前使用新辅助放射治疗和新辅助化学治疗。采用新辅助放射治疗,癌症的降期需要约4-6周。然而,患有局部晚期膀胱癌的患者中超过90天的手术延迟显示会导致膀胱外疾病的明显增加(81对52%)。根据目前关于MIBC的欧洲指南,并不推荐新辅助放射治疗,因为目前还没有数据支持对于可操作性MIBC新辅助放射治疗会增加生存率。

[0009] 新辅助化学治疗具有许多优点,包括在最早的时间点给予化学治疗,当微转移疾病的负担预计较低时;预期化学治疗的耐受性在膀胱切除术之前会更好,而不是之后;并假设患有微转移疾病的患者可能会对新辅助治疗产生反应,并显示主要由淋巴结阴性状态和手术切缘阴性确定的有利病理状态。

[0010] 已显示,新辅助含顺铂化学治疗显著改善生存率(5年生存率绝对提高5%)。然而,如上文所述,延迟的膀胱切除术可能会影响对化学治疗不敏感的患者的效果,一般而言,术前贫血和神经病变在膀胱切除术前接受新辅助化学治疗的患者中更常见。目前关于MIBC的欧洲指南指出:“.....新辅助化学治疗在患者选择,手术技术的发展现状以及目前的化学治疗组合方面有其局限性”。因此,对于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者——即诊断为MIBC或NMIBC且处于高进展风险的膀胱癌患者,包括多次复发的高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或伴有原位癌(CIS)的高级别肿瘤,新辅助治疗存在改进空间。

[0011] 对于患有NMIBC的患者,标准治疗是通过TUR切除肿瘤。将包括HAL或其药学上可接

受的盐的组合物灌注进患者的膀胱并将所述膀胱的内部暴露于蓝光可用于在膀胱镜检查和/或TUR期间改善膀胱癌的可视性。作为标准手术,膀胱镜检查和TUR使用白光进行。然而,由于使用白光可导致错过存在但不可见的病变,所以在这样的手术中经常使用光动力诊断(PDD)。PDD涉及将光敏剂或其前体(即“光敏化剂”)给药至目标区域。光敏剂或其前体吸收到细胞中,其中光敏剂的前体转化为活性光敏剂。当目标区域暴露于合适波长的光时,光敏剂被激发,并在弛豫至其基态时发生荧光。

[0012] 5-ALA己酯(六氨基乙酰丙酸酯,HAL)及其盐是这种光敏剂。HAL优选穿透快速增殖的细胞,例如,肿瘤细胞,在此它被转化成卟啉,其为光敏剂和荧光化合物。在随后的蓝光照射下,卟啉发射红光并因此能够特异和准确地使肿瘤可视化。Hexvix®(Photocure ASA, Norway)——在美国和加拿大作为Cysview®销售——是一种市售批准的药物,其包括HAL并且用于膀胱镜检查和TUR手术中的PDD。

[0013] 在患有NMIBC患者中,HAL引导下膀胱镜检查和TUR增加了对乳突状瘤和扁平原位癌(CIS)病变的检测,后者仅用白光很难检测。与单独使用白光TUR相比,患有NMIBC的患者中膀胱癌的HAL引导的TUR还降低了这种手术后的肿瘤残留率,并且导致了出众的无复发生存(RFS)率以及延长的RFS间隔(参见Rink M等人Eur Urol 4 (64), 2013, 624)。NMIBC的现有欧洲指南和若干专家组共同声明建议在治疗NMIBC的各种环境中使用HAL引导的TUR,且有些甚至建议将其用于处于初始TUR中的所有NMIBC患者中(参见Witjes JA等人,Eur Urol 1 (66), 2014, 863)。

[0014] 尽管可通过HAL引导的TUR完全切除TaT1肿瘤,并且HAL引导的TUR有利地影响复发率,但在有限数量的病例中,这些肿瘤可能复发并进展为肌层浸润性膀胱癌。因此有必要考虑所有患者的辅助治疗,即辅助化学治疗或辅助免疫治疗。根据个体患者可接受的风险可以区别考虑治疗的选择。通常,患者将在膀胱内接受一次即时的、TUR后化学治疗的灌注。进一步辅助膀胱内治疗的需要取决于患者的预后。在肿瘤复发风险低的患者中,单次即时灌注降低了复发风险,并被认为是标准治疗,即在复发前不会给予这些患者进一步治疗。然而,对于其他患者,单次即时灌注仍然是不完全的治疗,因为复发和/或进展的可能性相当大。没有单一的化学治疗药物在疗效方面是优越的;丝裂霉素C、表柔比星和多柔比星都显示出有益的作用。然而,丝裂霉素C(MMC)常常是选择的药物。

[0015] 根据治疗NMIBC的EAU指南,对于患有中度或高度复发风险和中度或高度进展风险的TaT1肿瘤患者,一次即时灌注化学治疗之后,应随之进行最短一年的卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)免疫治疗,或进行进一步滴注化学治疗。在患有膀胱CIS的患者中,指示膀胱内BCG至少一年。

[0016] 假设为了最佳疗效需要使用BGC进行维持治疗,则BCG毒性问题变得更加重要。由于BCG与膀胱内化学治疗相比更加明显的副作用,使用BCG仍然十分勉强。由于BCG败血症和BCG诱导的膀胱炎和过敏反应的高频率而导致的死亡危及其使用。另外,BCG的治疗失败并不少见。

[0017] 鉴于上文,高度需要用于治疗膀胱癌的新类型的辅助和新辅助治疗。

[0018] 这种新型治疗包括使用抗PD-L1抗体。抗PD-L1是研究性单克隆抗体,设计为干扰称为PD-L1的蛋白质。抗PD-L1靶向在癌细胞和肿瘤浸润的免疫细胞上表达的PD-L1,防止它与T细胞表面上的PD-1和B7.1结合。通过抑制PD-L1,抗PD-L1可使T细胞活化,恢复其有效检

测和攻击癌细胞的能力,例如,膀胱癌细胞。

[0019] 另一种新型治疗包括使用抗PD-1抗体,优选抗PD-1抗体。抗PD-1是与PD-L1(程序性死亡配体1)蛋白结合的研究性单克隆抗体,其在许多癌症类型——例如,膀胱癌——中以高水平存在。通过竞争性阻断与PD-1受体的相互作用,据信抗PD-1治疗由此恢复了抗癌T细胞应答。

[0020] 因此,抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体靶向免疫细胞(尤其是杀伤T细胞)和癌细胞之间相同相互作用机制的不同组分,但具有相似的治疗效果:抗PD-L1抗体靶向在癌细胞上表达的PD-L1(程序性死亡配体-1),而抗PD-1抗体靶向该机制的另一半,PD-1(程序性死亡受体-1),其在杀伤T细胞上表达。

[0021] 抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体二者都主要用于肠胃外或静脉内给药。由于药物的全身分布,这种给药可能会导致副作用。

[0022] 我们现在建议抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体用于患有膀胱癌患者的膀胱内治疗。

[0023] 因此,本发明的第一方面提供了用于治疗膀胱癌患者中膀胱癌的方法,包括向所述患者的膀胱灌注包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0024] 在可替代的第一方面中,本发明提供了用于膀胱癌的治疗方法中的包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物,其中所述组合物被灌注进患有膀胱癌的患者的膀胱中。

[0025] 术语“抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体”意指用于本发明的组合物或包括抗PD-L1抗体或包括抗PD-1抗体或包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体二者。

[0026] 优选的抗PD-L1抗体是罗氏(Roche)的那些,优选MPDL3280A。所述优选的抗PD-L1抗体描述在WO 2010/077634、WO 2013/019906和WO 2013/181452中,其全部内容通过引用并入本文。

[0027] 优选的抗PD-1抗体是默克(Merck)的那些,优选派姆单抗(pembrolizumab)(Keytruda)。这样的优选的抗PD-1抗体描述在WO2008/156712、WO 2009/114335和WO 2013/079174中,其全部内容通过引用并入本文。

[0028] 其它优选的抗PD-1抗体是百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)的那些,优选纳武单抗(nivolumab)(Opdivo)。这些优选的抗PD-1抗体描述在WO 2004/004771中,其全部内容通过引用并入本文。

[0029] 本发明上下文中的膀胱癌或是肌层浸润性膀胱癌(MIBC)或是非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。

[0030] 对于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者——即患有高进展风险MIBC或NMIBC的患者,包括多次复发的高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或伴有原位癌(CIS)的高级别肿瘤,根据本发明的治疗是新辅助治疗。术语“新辅助治疗”意指在疾病的主要治疗以前/之前给药治疗剂。在本发明的上下文中,这些患者的主要治疗是膀胱切除术,并且该疾病是具有高进展风险的MIBC或NMIBC,包括多次复发的高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或伴有原位癌(CIS)的高级别肿瘤。

[0031] 因此,在一种实施方式中,本发明提供了用于膀胱癌患者——排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者——中膀胱癌的辅助治疗的方法,包括向所述患者的膀胱灌注包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0032] 在可替代的实施方式中,本发明提供了用于膀胱癌的新辅助治疗的方法中的包括

抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物，其中所述组合物被灌注进排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱中。

[0033] 对于不提倡膀胱切除术的患有NMIBC的患者，例如具有低复发和进展风险的TaT1肿瘤或具有中等或高复发风险和中度进展或CIS风险的TaT1肿瘤，根据本发明的治疗是辅助治疗。术语“辅助治疗”意指除了疾病的主要治疗之外还给药治疗剂。在本发明的上下文下，在不提倡进行膀胱切除术的情况下，这些患者的主要治疗是TUR，并且该疾病是NMIBC。

[0034] 因此，在另一实施方式中，本发明提供了用于经受TUR的膀胱癌患者中的膀胱癌的辅助治疗的方法，包括向所述患者的膀胱灌注包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0035] 在可替代的另一实施方式中，本发明提供了用于膀胱癌的辅助治疗的方法中的包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物，其中所述组合物被灌注进经受TUR的膀胱癌患者的膀胱中。

[0036] 根据本发明的辅助治疗可以在所述TUR之前、同时或之后进行。

[0037] 用于本发明的组合物可包括药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。用于本发明的组合物优选半固体组合物或液体组合物。术语“半固体”表示既非固体也非液体的物理状态。半固体(或准固体)与固体在一些方面上类似，例如半固体可以支撑其自身重量并维持其形状，但也共享了液体的一些性质，诸如形状符合对其施加压力的物体，或在压力下能够流动。半固体的特征在于三维结构，其足以赋予未受干扰的系统类似固体的特性，但易于在施加的力的情况下分解并重新排列。半固体具有介于固体和液体之间的刚性和粘度。优选的半固体组合物是泡沫、凝胶和洗液，优选低粘度凝胶和洗液。然而，优选液体组合物，特别是抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的溶液或混悬液的液体组合物，即更优选包括液体载体中的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。优选的液体载体是水或水溶液，最优选含水缓冲液。

[0038] 如果用于本发明的组合物是包括水的液体组合物，则所述组合物的pH优选在4.5至7.5的范围内。

[0039] 用于本发明的组合物优选包括治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。这种治疗有效量可以以一次或多次灌注给药进膀胱。为了本发明的目的，抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的治疗有效量是足以至少与主要治疗——即膀胱切除术或TUR——一起实现治疗性治疗的量。其它新辅助治疗或辅助治疗可以与本发明的治疗一起进行，例如，新辅助放射治疗、(新)辅助化学治疗或(新)辅助免疫治疗。

[0040] 灌注到膀胱中的用于本发明的组合物的量可以根据患者的膀胱体积和膀胱的大小而变化。一般而言，灌注约50ml体积的组合物。

[0041] 用于本发明的组合物优选通过导管灌注至空膀胱中，并且停留在膀胱中约20分钟至约3小时，更优选约30分钟至约2小时，最优选不少于1小时。

[0042] 在另一实施方式中，本发明的组合物还包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐。

[0043] 如上文所述，与单独使用白光TUR相比，患有NMIBC的患者中HAL引导的TUR导致了优异的无复发生存(RFS)率和延长的RFS间隔。此外，患有MIBI的患者中HAL引导的TUR似乎对无复发生存率有影响：在连续268例经受膀胱癌膀胱切除术的患者中，回顾性调查了膀胱切除术前患者是否已经经受HAL引导的TUR或TUR是否只用白光进行。Kaplan-Meier分析用

于估计无复发生存率 (RFS) 和总生存率 (OS)。HAL 引导的 TUR 的患者的 3 年 RFS 为 69.8%，而只用白光 TUR 的患者为 58.2%。HAL 引导的 TUR 的患者的 3 年 OS 为 65.0%，和 56.6%。这些结果表明，HAL 引导的 TUR 与患有 MIBC 的患者的膀胱切除术后改善的 RFS 相关 (参见 G.Gakis 等人, Urology Vol.82, Issue 3, Supplement, Unmoderated Posters, UP.046)。

[0044] 因此，根据本发明的治疗的另一实施方式使用了组合物，其还包括 5-ALA 己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐，并且其中在将所述组合物灌注入所述患者的膀胱后，所述膀胱内部暴露于光。

[0045] 因此，本发明的第二方面提供了用于治疗膀胱癌患者中膀胱癌的方法，包括 (i) 向所述患者的膀胱灌注包括 a) 抗 PD-L1 抗体和/或抗 PD-1 抗体以及 b) 5-ALA 己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐的组合物，以及 (ii) 将所述膀胱内部暴露于光。

[0046] 在可替代的第二方面，本发明提供了组合物，其包括 a) 抗 PD-L1 抗体和/或抗 PD-1 抗体和 b) 5-ALA 己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐，其用在膀胱癌的治疗方法中，所述治疗包括 (i) 将所述组合物灌注进患有膀胱癌的患者的膀胱中，以及 (ii) 将所述膀胱的内部暴露于光。

[0047] 术语“5-ALA”表示 5-氨基乙酰丙酸，即 5-氨基-4-氧代戊酸。

[0048] 术语“5-ALA 己酯”(HAL) 表示氨基乙酰丙酸正己酯，即 5-氨基-4-氧代戊酸正己酯。

[0049] 术语“药学上可接受的盐”表示适用于干燥药物产品并且其满足例如与安全性、生物利用度和耐受性有关的要求的盐 (参见例如 P.H. Stahl 等人 (编) *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)。

[0050] 5-ALA 己酯的合成在本领域中是已知的，并且可以如例如 WO 96/28412 中所述制备，其全部内容通过引用并入本文。简而言之，可以通过使 5-ALA 与己醇在催化剂——例如，酸——存在下反应来制备 5-ALA 己酯。此外，5-ALA 己酯盐酸盐是可商购的，例如，以 Hexvix® (Photocure ASA 和 Ipsen Pharma SA) 或 Cysview® (Photocure Inc.) 的形式。

[0051] 用于本发明实施方式的 5-ALA 己酯优选以药学上可接受的盐的形式。这样的盐优选与药学上可接受的有机或无机酸的酸加成盐。适合的酸包括例如，盐酸、硝酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、磺酸和磺酸衍生物，ALA- 酯和后者酸的盐描述在 Photocure ASA 的 WO 2005/092838 中，其全部内容通过引用并入本文。优选的酸是盐酸，HCl。盐形成的合成步骤是本领域中常规的并且例如描述于 WO 2005/092838 中。

[0052] 用在本发明的组合物中 HAL 的浓度适宜地为组合物总重量的 0.1 至 5% 的范围内 (以重量计) 或 HAL 的药学上可接受的盐的当量浓度，优选为 0.15 至 3.5%，且最优选为 0.17%。

[0053] 在最优选的实施方式中，HAL 的盐酸盐以 0.2% 的浓度在组合物中使用。

[0054] 在优选的实施方式中，用于本发明的包括 a) 抗 PD-L1 抗体和/或抗 PD-1 抗体和 b) HAL 或其药学上可接受的盐的组合物是液体组合物。优选的液体载体是水或水溶液，最优选含水缓冲液。

[0055] 在优选的实施方式中，液体载体是含水磷酸盐缓冲液，优选包括无水磷酸二钠，磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水的含水磷酸盐缓冲液。如果用于本发明的包括 a) 抗 PD-L1 抗体和/或抗 PD-1 抗体和 b) HAL 或其药学上可接受的盐的组合物是包括水的组合物，则所述组合物具有在 4.5 至 7.5 范围内，更优选为 5.7 至 7.2 范围内的 pH。

[0056] 灌注进膀胱的包括a) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b) HAL或其药学上可接受的盐的组合物的量可以根据患者膀胱体积和膀胱的大小而改变。一般而言,灌注约50ml体积的组合物。

[0057] 用于本发明的包括a) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b) HAL或其药学上可接受的盐的组合物优选通过导管灌注至空膀胱中,并且停留在膀胱中约20分钟至约3小时,更优选约30分钟至约2小时,最优选不少于1小时。如果患者不能将组合物保留1小时,则从组合物灌注进膀胱到开始将膀胱内部暴露于光应该允许经过至少1小时。

[0058] 为了使膀胱内部暴露于光,可以使用适于激发5-ALA己酯的任何波长的光。优选的是白光,即波长为从约350至700nm的可见光,和/或蓝光,即从约360nm至约450nm的波长,和/或红光,即从约600至670nm的波长。术语和/或意指例如膀胱内部暴露于或白光或蓝光或白光和蓝光,随后而不是同时暴露。尤其优选的是白光和/或蓝光,更优选的是白光然后是蓝光。

[0059] 为了使膀胱内部暴露于光,优选允许白光和蓝光照射膀胱内部的认可的膀胱镜光源。这种膀胱镜可以商购,例如,从Karl Storz (光动力诊断D-光C (PDD) 系统)、Olympus或Richard Wolf)。对于红光照射,可以用合适的滤光器改进这种设备。这种膀胱镜光源可以是刚性的或柔性的。

[0060] 在使用白光和蓝光照射膀胱内部期间,给出的光剂量可以变化,但是优选为0.01至100J/cm²,更优选为0.03-40J/cm²,并且最优选为0.1至3J/cm²。对于输出范围为47-82mW的膀胱镜光源,在约10至30分钟内提供这种光剂量(基于300cm²的人膀胱表面积计算)。

[0061] 根据本发明的治疗方法可以用作排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗。

[0062] 因此,在一种实施方式中,本发明提供了用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者中的膀胱癌的新辅助治疗的方法,所述方法包括(i) 将包括a) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b) 5-ALA己酯(HAL) 或其药学上可接受的盐的组合物灌注进所述患者的膀胱内,以及(ii) 使所述膀胱内部暴露于光。

[0063] 在可替代的实施方式中,本发明提供了组合物,其包括a) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b) 5-ALA己酯(HAL) 或其药学上可接受的盐,其用在膀胱癌的新辅助治疗方法中,所述治疗包括(i) 将所述组合物灌注进排期进行膀胱切除术的患有膀胱癌的患者的膀胱中,以及(ii) 将所述膀胱的内部暴露于光。

[0064] 本发明的新辅助治疗方法之间的时间——即将包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体或a) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b) HAL或其药学上可接受的盐的组合物灌注进膀胱以及将所述膀胱的内部暴露于光与膀胱切除术之间的时间——可以变化但优选零至6周,例如零至1、2、3、4、5或6周,且更优选零至3周,例如1或2周。

[0065] “零”意指在完成光照射之后直接进行膀胱切除术。这样的优点是患者仅麻醉一次。

[0066] 如之前提及的,排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者是那些被诊断为高进展风险的MIBC或NMIBC的膀胱癌患者,包括多次复发的高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或伴有原位癌(CIS)的高级别肿瘤。

[0067] 本发明的新辅助治疗可以在膀胱切除术之前进行一次或重复进行,即进行两次或

更多次,例如3、4、5或6次,处理间时间间隔为例如4天至4周,例如1、2或3周。

[0068] 本发明的新辅助治疗可以在其它新辅助治疗之前、同时或之后进行,其它新辅助治疗包括新辅助放射治疗、用例如顺铂、甲氨蝶呤、长春碱(vinblastine)、戊柔比星(valurubicin)、阿霉素、丝裂霉素C或其组合进行新辅助化学治疗(膀胱内灌注或全身给药)以及用例如BCG进行新辅助免疫治疗(膀胱内灌注或全身给药)。

[0069] 膀胱切除术后,患者可以接受用例如顺铂、甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星、表柔比星、环磷酰胺(cyclophosphamide)或其组合进行全身辅助化学治疗。可替代地或除此之外,患者可以接受用例如抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的全身性辅助免疫治疗。

[0070] 根据本发明的治疗方法可以用作经受TUR的膀胱癌患者——即被诊断患有NMIBC的患者——的辅助治疗。

[0071] 因此,在另一实施方式中,本发明提供了用于经受TUR的膀胱癌患者中膀胱癌的辅助治疗的方法,所述方法包括(i)将包括a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物灌注进所述患者的膀胱内以及(ii)使所述膀胱内部暴露于光。

[0072] 在另一实施方式中,本发明提供了组合物,其包括a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐,其用在膀胱癌的辅助治疗方法中,所述治疗包括(i)将所述组合物灌注进经受TUR的患有膀胱癌的患者的膀胱中,以及(ii)将所述膀胱的内部暴露于光。

[0073] 所述TUR和本发明的辅助治疗之间的时间——即将包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物灌注进膀胱——优选零至6周,例如零至1、2、3、4、5或6周,且更优选零至3周,例如1或2周。“零”意指在所述TUR之后直接进行根据本发明的辅助治疗。

[0074] 如果根据本发明的辅助治疗包括将包括a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)HAL或其药学上可接受的盐的组合物灌注进膀胱,以及将所述膀胱暴露于光,则TUR可以与所述治疗同时进行,这是由于使用HAL能够检测并由此准确的切除肿瘤。

[0075] 本发明的辅助治疗可以在其它新辅助治疗或辅助治疗之前、同时或之后进行,其中包括(新)辅助放射治疗、用例如顺铂、甲氨蝶呤、长春碱(vinblastine)、戊柔比星(valurubicin)、阿霉素、丝裂霉素C或其组合进行(新)辅助化学治疗(膀胱内灌注或全身给药)以及用例如BCG或抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体进行(新)辅助免疫治疗(膀胱内灌注或全身给药)。

[0076] 本发明的各种实施方式如下:

[0077] 实施方式1:一种用于治疗膀胱癌患者中膀胱癌的方法,包括向所述患者的膀胱灌注包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0078] 实施方式2:根据实施方式1的方法,其中,所述组合物包括或抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体。

[0079] 实施方式3:根据实施方式1的方法,其中,所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。

[0080] 实施方式4:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,所述抗PD-L1抗体是MPDL3280A。

[0081] 实施方式5:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,所述抗PD-1抗体是派姆单抗或纳武单抗。

[0082] 实施方式6:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,该组合物包括治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。

[0083] 实施方式7:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,组合物是半固体组合物或液体组合物。

[0084] 实施方式8:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,组合物是液体组合物,优选包括在液体载体中的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0085] 实施方式9:根据实施方式8的方法,其中,液体载体是水或水溶液,优选含水缓冲液。

[0086] 实施方式10:根据实施方式7的方法,其中,组合物是包括水的液体组合物,所述组合物的pH在4.5至7.5的范围内。

[0087] 实施方式11:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,将组合物通过导管灌注进膀胱并停留在膀胱中约20分钟至约3小时。

[0088] 实施方式12:根据前述实施方式中任一种的方法,其中,组合物还包括5-ALA己酯或其药学上可接受的盐,并且其中在将所述组合物灌注入所述患者的膀胱后,所述膀胱内部暴露于光。

[0089] 实施方式13:根据实施方式12的方法,其中,5-ALA己酯在组合物中的浓度为组合物总重量的0.1至5%的范围内(以重量计)或HAL的药学上可接受的盐的当量浓度。

[0090] 实施方式14:根据实施方式12和13的方法,其中,组合物是液体组合物,其通过在液体载体中重构冻干的a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)冻干的5-ALA己酯或其药学上可接受的盐获得,优选在水中或水溶液中,更优选在含水缓冲液中。

[0091] 实施方式15:根据实施方式12至14中任一种的方法,其中,将组合物通过导管灌注进膀胱并停留在膀胱中约20分钟至约3小时。

[0092] 实施方式16:根据实施方式12至15中任一种的方法,其中,将膀胱内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。

[0093] 实施方式17:根据实施方式16的方法,其中,将膀胱内部暴露于白光随后蓝光。

[0094] 实施方式18:根据实施方式1至11的方法,其中,所述方法是用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗。

[0095] 实施方式19:根据实施方式12至15的方法,其中,所述方法是用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗。

[0096] 实施方式20:根据实施方式18和19的方法,其中,进行所述新辅助治疗的方法和膀胱切除术之间的时间是零至6周。

[0097] 实施方式21:根据实施方式1至11的方法,其中,所述方法是用于经受经尿道切除术(TUR)的膀胱癌患者的辅助治疗。

[0098] 实施方式22:根据实施方式12至15的方法,其中,所述方法是用于经受经尿道切除术(TUR)的膀胱癌患者的辅助治疗。

[0099] 实施方式23:根据实施方式21和22的方法,其中,进行所述辅助治疗方法和所述TUR之间的时间是零至6周。

[0100] 实施方式24:根据实施方式22的方法,其中,所述辅助治疗方法和所述TUR同时进行。

[0101] 实施方式1a:用于膀胱癌的治疗方法中的包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物,其中,所述组合物被灌注进患有膀胱癌的患者的膀胱中。

[0102] 实施方式2a:根据实施方式1a的用于使用的组合物,其中,所述组合物包括或抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体。

[0103] 实施方式3a:根据实施方式1a的用于使用的组合物,其中,所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。

[0104] 实施方式4a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,所述抗PD-L1抗体是MPDL3280A。

[0105] 实施方式5a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,所述抗PD-1抗体是派姆单抗或纳武单抗。

[0106] 实施方式6a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,该组合物包括治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。

[0107] 实施方式7a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,组合物是半固体组合物或液体组合物。

[0108] 实施方式8a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,组合物是液体组合物,优选包括在液体载体中的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物。

[0109] 实施方式9a:根据实施方式8a的用于使用的组合物,其中,液体载体是水或水溶液,优选含水缓冲液。

[0110] 实施方式10a:根据实施方式7a的用于使用的组合物,其中,组合物是包括水的液体组合物,所述组合物的pH在4.5至7.5的范围内。

[0111] 实施方式11a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,将组合物通过导管灌注进膀胱并停留在膀胱中约20分钟至约3小时。

[0112] 实施方式12a:根据前述实施方式中任一种的用于使用的组合物,其中,组合物还包括5-ALA己酯或其药学上可接受的盐,并且其中在将所述组合物灌注入所述患者的膀胱后,所述膀胱内部暴露于光。

[0113] 实施方式13a:根据实施方式12a的用于使用的组合物,其中,5-ALA己酯在组合物中的浓度为组合物总重量的0.1至5%的范围内(以重量计)或HAL的药学上可接受的盐的当量浓度。

[0114] 实施方式14a:根据实施方式12a和13a的用于使用的组合物,其中,组合物是液体组合物,通过在液体载体中重构冻干的a)抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体和b)冻干的5-ALA己酯或其药学上可接受的盐获得,优选在水中或水溶液中,更优选在含水缓冲液中。

[0115] 实施方式15a:根据实施方式12a至14a中任一种的用于使用的组合物,其中,将组合物通过导管灌注进膀胱并停留在膀胱中约20分钟至约3小时。

[0116] 实施方式16a:根据实施方式12a至15a中任一种的用于使用的组合物,其中,将膀胱内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。

[0117] 实施方式17a:根据实施方式16a的用于使用的组合物,其中,将膀胱内部暴露于白光随后蓝光。

[0118] 实施方式18a:根据实施方式1a至11a的用于使用的组合物,其中,所述组合物用在排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗方法中。

[0119] 实施方式19a:根据实施方式12a至15a的用于使用的组合物,其中,所述组合物用在排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助治疗方法中。

[0120] 实施方式20a:根据实施方式18a和19a的用于使用的组合物,其中,进行所述新辅助治疗的方法和膀胱切除术之间的时间是零至6周。

[0121] 实施方式21a:根据实施方式1a至11a的用于使用的组合物,其中,所述组合物是用在经受经尿道切除术(TUR)的膀胱癌患者的新辅助治疗方法中。

[0122] 实施方式22a:根据实施方式12a至15a的用于使用的组合物,其中,所述组合物是用在经受经尿道切除术(TUR)的膀胱癌患者的新辅助治疗方法中。

[0123] 实施方式23a:根据实施方式21a和22a的用于使用的组合物,其中,进行所述新辅助治疗的方法和所述TUR之间的时间是零至6周。

[0124] 实施方式24a:根据实施方式22a用于使用的组合物,其中,所述辅助治疗方法和所述TUR同时进行。