(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119997977 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202380069137.X
(22)申请日 2023.09.08
(30)优先权数据
63/405,308 2022.09.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/073692 2023.09.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/054950 EN 2024.03.14
(71)申请人 凯帝夫肿瘤科技有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 玛雅·莱丁格 托德·斯米尔 马克·埃兰德
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 高瑜 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
C12Q 1/02(2006.01)

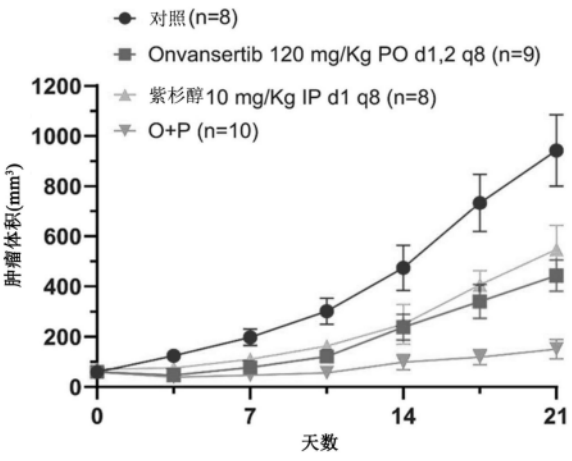
权利要求书5页 说明书46页 附图3页

(54)发明名称

使用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的癌症治疗

(57)摘要

提供的包括用于治疗受试者中癌症的方法、组合物和药盒。该方法可以包括以足以抑制或减少癌症进展的方式向受试者施用MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)。



CN 119997977 A

1.一种治疗癌症的方法,所述方法包括:向患有癌症的受试者施用微管解聚(MTDP)抑制剂和Polo样激酶1(PLK1)抑制剂,从而抑制或减少所述受试者中所述癌症的进展。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述受试者患有血液癌症或实体癌症。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌,其中所述乳腺癌任选地是浸润性乳腺癌、不可切除乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、激素受体阴性乳腺癌或其组合。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中所述受试者患有TNBC。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的方法,包括将患有癌症的所述受试者鉴定为具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞、每mm^3多于约100,000个血小板、约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素,以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率,或其组合的受试者。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞,或每mm^3多于约100,000个血小板。

7.根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述受试者具有约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素,和/或具有低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂和所述MTDP抑制剂被同时共施用。

9.根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂和所述MTDP抑制剂被顺序施用。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂的所述施用是经口服的,并且任选地,所述受试者在所述施用之前禁食超过约30分钟和/或所述受试者在所述施用之后禁食约4小时。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂的所述施用是经静脉内,任选地通过具有不大于0.22微米的微孔膜的在线过滤器,并且还任选地其中在施用之前,所述受试者(i)在约12小时和约6小时之前经口服施用约20mg的地塞米松或在约60分钟之前经静脉内施用约12mg的地塞米松;(ii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约50mg的苯海拉明;和/或(iii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约300mg的西咪替丁或在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约20mg的法莫替丁。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中对癌症进展的抑制大于由单独的所述MTDP抑制剂加单独的所述PLK1抑制剂引起的对进展的组合抑制。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的方法,其中所述受试者实现完全响应。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受在先MTDP抑制剂或PLK1抑制剂治疗。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述受试者对使用单独的所述MTDP抑制剂或PLK1抑制剂的治疗没有响应。

16.根据权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述受试者已知对MTDP抑制剂或PLK1抑制剂疗法具有抗性。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂和所述PLK1抑制剂各自以28日的周期施用至所述受试者。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂以28日的周期施用至所述受试者,并且所述PLK1抑制剂以28日的周期施用至所述受试者,所述周期包括约14-28日的施用和约0-14日的不施用,并且任选地约21日的所述PLK1抑制剂的施用和约7日的所述PLK1抑制剂的不施用。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂、所述PLK1抑制剂或两者以28日的周期施用。

20.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中治疗的每个周期为至少约28日。

21.根据权利要求1-16中任一项所述的方法,其中治疗的每个周期为约14日至约28日。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂在周期中的至少七日、至少十四日或至少二十一日施用。

23.根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂在周期中的至少一日、至少三日或至少七日不施用。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂每周施用一次或两次。

25.根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂在周期中连续两周或三周每周施用一次。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述受试者经历至少两个周期的所述MTDP抑制剂和所述PLK1抑制剂的施用。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂是紫杉醇、多西他赛、acetyltaxol、紫杉醇;镥Lu 177vipivotide tetraxetan;7-hexanoyltaxol;卡巴他赛;larotaxel;milataxel;ortataxel;tesetaxel;taxoprexin;opaxio;taxoprexin(DHA-紫杉醇);聚(L-谷氨酸)-紫杉醇;abraxane;SB-T-1214;SB-T1216;SB-T121602;SB-T-12854;DHA-SB-T1214;abeo-紫杉烷,其中所述abeo-紫杉烷任选地是abeo-紫杉烷15a.2;多西他赛-d_9-t-Boc;多西他赛-f3-t-Boc;卡巴他赛-7,10-d_6;聚(谷氨酰基-谷氨酸)-紫杉烷缀合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药;及其任何组合。

28.根据权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述MTDP抑制剂是紫杉醇。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用约48mg/m^2体表面积至约80mg/m^2体表面积的紫杉醇。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述PLK1抑制剂是onvansertib(NMS-P937)、BI2536、volasertib(BI 6727)、GSK461364、adavosertib(AZD1775)、CYC140、HMN-176、HMN-214、rigosertib(ON-01910)、MLN0905、TKM-080301、TAK-960、GTPL10072、Ro3280;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药;及其任何组合;任选地,其中所述PLK1抑制剂是onvansertib。

31.根据权利要求30所述的方法,其中onvansertib以约6mg/m^2体表面积至约24mg/m^2体表面积的剂量施用,任选地以9mg/m^2体表面积、12mg/m^2体表面积或18mg/m^2体表面积的剂量施用。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述受试者已经接受至少一种在先

癌症治疗。

33.根据权利要求32所述的方法,其中所述在先治疗不包括使用MTDP抑制剂、PLK1抑制剂或两者;并且任选地,所述PLK1抑制剂是onvansertib。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述受试者处于癌症缓解中。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的方法,其中处于癌症缓解中的所述受试者处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。

36.根据权利要求1-35中任一项所述的方法,还包括确定所述受试者的癌症状态。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的方法,还包括确定所述受试者对所述MTDP抑制剂和所述PLK1抑制剂的治疗的响应性。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的方法,还包括施用一种或更多种癌症治疗剂或针对所述癌症的疗法。

39.根据权利要求1-38中任一项所述的方法,所述受试者是人类。

40.一种使癌细胞对微管解聚(MTDP)抑制剂敏感的方法,所述方法包括:使癌细胞与包含Polo样激酶1(PLK1)抑制剂的组合物接触,从而使所述癌细胞对所述MTDP抑制剂敏感;任选地,其中所述PLK1抑制剂是onvansertib和/或所述MTDP抑制剂是紫杉醇。

41.根据权利要求40所述的方法,其中使癌细胞与所述组合物接触发生在体外、离体和/或体内。

42.根据权利要求40-41中任一项所述的方法,其中使癌细胞与所述组合物接触是在受试者体内;任选地,其中所述受试者对所述MTDP抑制剂或另一种MTDP抑制剂没有响应,或者已知对所述MTDP抑制剂或另一种MTDP抑制剂具有抗性。

43.根据权利要求40-42中任一项所述的方法,其中所述受试者具有用所述MTDP抑制剂或另一种MTDP抑制剂的在先治疗。

44.根据权利要求40-43中任一项所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物,并且任选地所述哺乳动物是人类。

45.根据权利要求40-44中任一项所述的方法,包括确定所述癌细胞在与所述组合物接触之后对MTDP抑制剂的敏感化。

46.根据权利要求40-45中任一项所述的方法,包括使所述癌细胞与所述MTDP抑制剂接触,任选地,其中使所述癌细胞与所述MTDP抑制剂接触发生在所述受试者体内。

47.根据权利要求40-46中任一项所述的方法,包括确定所述受试者对所述MTDP抑制剂的响应。

48.根据权利要求40-47中任一项所述的方法,其中使所述癌细胞与所述MTDP抑制剂接触与使所述癌细胞与所述组合物接触同时,或者在使所述癌细胞与所述组合物接触之后。

49.根据权利要求40-48中任一项所述的方法,其中所述受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞,或每mm^3多于约100,000个血小板。

50.一种药盒,包含:

polo样激酶1(PLK1)抑制剂;和

提供用于将所述PLK1抑制剂与微管解聚(MTDP)抑制剂共施用至有相应需要的受试者以治疗癌症的说明的手册。

51.根据权利要求50所述的药盒,其中所述癌症是血液癌症或实体癌症,并且任选地所

述癌症是乳腺癌,其中所述乳腺癌任选地是浸润性乳腺癌、不可切除乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、激素受体阴性乳腺癌或其组合;任选地,其中所述癌症是TNBC。

52.根据权利要求50-51中任一项所述的药盒,其中所述受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞、每mm^3多于约100,000个血小板、约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素、以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率。

53.根据权利要求50-52中任一项所述的药盒,其中所述PLK1抑制剂是onvansertib和/或所述MTDP抑制剂是紫杉醇。

54.根据权利要求50-53中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于同时共施用所述PLK1抑制剂和所述MTDP抑制剂的说明。

55.根据权利要求50-54中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于顺序共施用所述PLK1抑制剂和所述MTDP抑制剂的说明。

56.根据权利要求50-55中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于经口服施用所述PLK1抑制剂的说明,其中在所述施用之前,所述受试者禁食超过约30分钟,并且其中在所述施用之后,所述受试者禁食约4小时。

57.根据权利要求50-56中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于经静脉内施用所述MTDP抑制剂的说明,任选地通过具有不大于0.22微米的微孔膜的在线过滤器,并且任选地在施用之前,所述受试者(i)在约12小时和约6小时之前经口服施用约20mg的地塞米松或在约60分钟之前经静脉内施用约12mg的地塞米松;(ii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约50mg的苯海拉明;和/或(iii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约300mg的西咪替丁或在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约20mg的法莫替丁。

58.根据权利要求50-57中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于向已经接受在先MTDP抑制剂或PLK1抑制剂治疗的受试者施用的说明。

59.根据权利要求50-58中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于向对单独使用所述MTDP抑制剂或PLK1抑制剂的治疗没有响应的受试者施用的说明。

60.根据权利要求50-59中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于向已知对MTDP抑制剂或PLK1抑制剂疗法具有抗性的受试者施用的说明。

61.根据权利要求50-60中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在28日的周期中向所述受试者施用所述紫杉醇和onvansertib中的每一种的说明。

62.根据权利要求50-61中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在一周内至少五次的周期中向所述受试者施用所述紫杉醇和onvansertib中的每一种的说明。

63.根据权利要求50-62中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在至少7日的周期中施用所述MTDP抑制剂、onvansertib或两者的说明。

64.根据权利要求63所述的药盒,其中治疗的每个周期为至少约21日,或为约14日至约28日。

65.根据权利要求50-64中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在28日的周期中连续14-21日每日施用onvansertib的说明。

66.根据权利要求50-65中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在周期中连续三、五或七日不施用onvansertib的说明。

67.根据权利要求50-66中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于在周期中连续三周每周施用所述MTDP抑制剂的说明。

68.根据权利要求50-67中任一项所述的药盒,其中所述MTDP抑制剂是可逆MTDP抑制剂。

69.根据权利要求50-68中任一项所述的药盒,其中所述MTDP抑制剂是紫杉醇或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药。

70.根据权利要求50-69中任一项所述的药盒,其中所述说明包括用于以约3mg/m^2体表面积至约24mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib和/或以约48mg/m^2体表面积至约80mg/m^2体表面积的剂量施用紫杉醇的说明,任选地,其中所述说明包括用于以9mg/m^2体表面积、12mg/m^2体表面积或18mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib的说明。

71.根据权利要求50-70中任一项所述的药盒,其中所述受试者已经接受针对所述癌症的至少一种在先治疗。

72.根据权利要求71所述的药盒,其中所述在先治疗不包括使用MTDP抑制剂、onvansertib或两者。

73.根据权利要求50-72中任一项所述的药盒,其中所述受试者处于癌症缓解中。

74.根据权利要求73所述的药盒,其中处于癌症缓解中的所述受试者处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。

75.根据权利要求50-74中任一项所述的药盒,还包含所述MTDP抑制剂,优选地紫杉醇;和/或PLK1抑制剂,优选地onvansertib。

使用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的癌症治疗

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2022年9月9日提交的美国临时专利申请序号63/405,308的权益,其内容出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] 领域

[0005] 本申请总体上涉及癌症的治疗。更具体地,提供了使用微管解聚(MTDP)抑制剂与polo样激酶1(PLK1)抑制剂组合来治疗癌症的组合疗法。

[0006] 相关技术的描述

[0007] PLK1是丝氨酸/苏氨酸激酶,并且是该家族中5种密切相关的调节蛋白中表征最充分的成员。PLK-1是有丝分裂的主要调节因子,经由其控制细胞进入和进展进入和通过有丝分裂。PLK1在细胞周期的有丝分裂(M)期中执行若干个重要的功能,包括调节中心体成熟和纺锤体组装,从染色体臂去除黏连蛋白,使后期促进复合物/细胞周期体(anaphase-promoting complex/cyclosome,APC/C)抑制物失活,以及调节有丝分裂退出(mitotic exit)和胞质分裂。PLK1在中心体功能和双极纺锤体的组装中起关键作用。PLK1控制动粒(kinetochore)与纺锤体微管的相互作用,这是成功将染色单体分开(separation)和分离(segregation)到适当的母细胞和子细胞所必需的。PLK1还充当p53家族成员的负调节物,导致p53/TP53的泛素化和随后的降解,抑制p73/TP73介导的促凋亡功能和极光激酶A的辅因子bora的磷酸化/降解。在有丝分裂的不同阶段期间,PLK1定位至中心体、动粒和中央纺锤体。PLK1在多种人类癌症中异常地过表达,并与细胞增殖和不良预后相关。

[0008] 微管蛋白靶向剂是可以与微管蛋白二聚体结合的多样类型的化合物。该化合物包括可以与微管蛋白二聚体的紫杉烷位点、秋水仙碱结构域、长春花结构域(Vinca domain)或其他结构域结合的天然或合成化合物。该化合物可以影响微管动力学和/或聚合。一些化合物是导致细胞凋亡的强抗有丝分裂剂,并且是癌症治疗剂的候选物。微管蛋白靶向剂的实例包括MTDP抑制剂,诸如紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、埃坡霉素(epothilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)和圆皮海绵内酯(discodermolide)。

[0009] 对开发用于癌症患者的有效治疗存在需求,包括对MTDP抑制剂治疗有抗性的患者。

[0010] 概述

[0011] 提供的包括用于治疗癌症的方法、组合物和药盒。一些实施方案提供了一种治疗癌症的方法,其中该方法包括:向患有癌症的受试者施用微管解聚(MTDP)抑制剂和Polo样激酶1(PLK1)抑制剂,从而抑制或减少受试者中癌症的进展。在一些实施方案中,受试者患有血液癌症或实体癌症。癌症可以是乳腺癌,其中乳腺癌可以是浸润性乳腺癌、不可切除的乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌和/或激素受体阴性乳腺癌。在一些实施方案中,受试者患有TNBC。在一些实施方案中,该方法包括将患有癌症的受试者鉴定为具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞、每mm^3多于约100,000个血小板、约1.5倍的机构正常值上限的总胆

红素,以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率,或其组合的受试者。在一些实施方案中,受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞,每mm^3多于约100,000个血小板,约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素,以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率。

[0012] PLK1抑制剂和MTDP抑制剂可以被同时共施用。PLK1抑制剂和MTDP抑制剂也可以被顺序施用。在一些实施方案中,PLK1抑制剂的施用是经口服的,其中在施用之前,受试者禁食超过约30分钟,并且其中在施用之后,受试者禁食约4小时。在一些实施方案中,MTDP抑制剂的施用是经静脉内,任选地通过具有不大于0.22微米的微孔膜的在线过滤器(in-line filter),其中在施用之前,受试者被施用((i)在约12小时和约6小时之前经口服施用约20mg的地塞米松或在约60分钟之前经静脉内施用约12mg的地塞米松;(ii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约50mg的苯海拉明;和/或(iii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约300mg的西咪替丁或在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约20mg的法莫替丁。

[0013] 对癌症进展的抑制可以大于由单独的MTDP抑制剂加上单独的PLK1抑制剂引起的进展的组合的抑制。在一些实施方案中,受试者实现完全响应。在一些实施方案中,受试者已经接受在先MTDP抑制剂或PLK1抑制剂治疗。在一些实施方案中,受试者对使用单独的MTDP抑制剂或PLK1抑制剂的治疗没有响应。在一些实施方案中,受试者已知对MTDP抑制剂或PLK1抑制剂疗法具有抗性。在一些实施方案中,MTDP抑制剂和PLK1抑制剂各自以28日的周期施用至受试者。在一些实施方案中,MTDP抑制剂以28日的周期施用至受试者,并且PLK1抑制剂以28日的周期施用至受试者,包括约14-28日的施用和约0-14日的非施用,优选地约15-27日的施用和约1-13日的非施用,优选地约16-26日的施用和约2-12日的非施用,优选地约17-25日的施用和约3-11日的非施用,优选地约18-24日的施用和约4-10日的非施用,优选地约19-23日的施用和约5-9日的非施用,优选地约20-22日的施用和约6-8日的非施用,优选地约21日的施用和约7日的非施用,并且优选地施用的日是连续的。在一些实施方案中,MTDP抑制剂、PLK1抑制剂或两者以28日的周期被施用。

[0014] 治疗的每个周期可以是,或是至少约28日。在一些实施方案中,治疗的每个周期是约14日至约28日。PLK1抑制剂可以在周期中的至少四日被施用。在一些实施方案中,PLK1抑制剂在周期中的至少一日不被施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂每日一次或每日两次施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂每日一次施用。在一些实施方案中,受试者经历至少两个周期的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的施用。MTDP抑制剂可以是,例如,紫杉醇、多西他赛、acetyltaxol、紫杉醇;镥Lu 177vipivotide tetraxetan;7-hexanoyltaxol;卡巴他赛;larotaxel;milataxel;ortataxel;tesetaxel;taxoprexin;opaxio;taxoprexin(DHA-紫杉醇);聚(L-谷氨酸)-紫杉醇;abraxane;SB-T-1214;SB-T1216;SB-T121602;SB-T-12854;DHA-SB-T1214;abeo-紫杉烷,其中所述abeo-紫杉烷是任选地abeo-紫杉烷15a.2;多西他赛-d_9-t-Boc;多西他赛-f3-t-Boc;卡巴他赛-7,10-d_6;聚(谷氨酰基-谷氨酸)-紫杉烷缀合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药;或其任何组合。在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇。在一些实施方案中,向受试者施用约48mg/m^2体表面积至约80mg/m^2体表面积的紫杉醇。

[0015] PLK1抑制剂可以是,例如,onvansertib(NMS-P937)、BI2536、volasertib(BI

6727)、GSK461364、adavosertib(AZD1775)、CYC140、HMN-176、HMN-214、rigosertib(ON-01910)、MLN0905、TKM-080301、TAK-960、GTPL10072、Ro3280;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药;及其任何组合。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib。在一些实施方案中,以约6mg/m^2体表面积至约24mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib。在一些实施方案中,以9mg/m^2体表面积、12mg/m^2体表面积和24mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib。

[0016] 在一些实施方案中,受试者已经接受至少一次在先癌症治疗。在一些实施方案中,在先治疗不包括使用MTDP抑制剂、PLK1抑制剂或两者;并且任选地,PLK1抑制剂是onvansertib。在一些实施方案中,受试者处于癌症缓解中,例如处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。在一些实施方案中,该方法还包括确定受试者的癌症状态。该方法可以,例如,还包括确定受试者对MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的治疗的响应性。在一些实施方案中,该方法还包括施用一种或更多种癌症治疗剂或用于癌症的疗法。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0017] 本公开内容还包括一种使癌细胞对微管解聚(MTDP)抑制剂敏感的方法,该方法包括:使癌细胞与包含Polo样激酶1(PLK1)抑制剂的组合物接触,从而使癌细胞对MTDP抑制剂敏感。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib和/或MTDP抑制剂是紫杉醇。该方法可以包括使癌细胞与组合物接触在体外、离体和/或体内发生。在一些实施方案中,使癌细胞与组合物接触是在受试者体内。在一些实施方案中,受试者对MTDP抑制剂没有响应或已知对MTDP抑制剂有抗性。在一些实施方案中,受试者具有用MTDP抑制剂的在先治疗。受试者可以是哺乳动物,例如人类。该方法可以包括确定癌细胞在与组合物接触后对MTDP抑制剂的致敏性。

[0018] 在一些实施方案中,该方法包括使癌细胞与MTDP抑制剂接触。使癌细胞与MTDP抑制剂接触可以发生在受试者体内。该方法可以包括确定受试者对MTDP抑制剂的响应。在一些实施方案中,使癌细胞与MTDP抑制剂接触与使癌细胞与组合物接触同时,或者在使癌细胞与组合物接触之后。在一些实施方案中,受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞、每mm^3多于约100,000个血小板、约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率。

[0019] 本公开内容还包括药盒,包含:Polo样激酶1(PLK1)抑制剂;以及提供用于将PLK1抑制剂与微管解聚(MTDP)抑制剂共施用至有相应需要的受试者以治疗癌症的说明的手册。癌症可以是,例如,血液癌症或实体癌症,并且任选地癌症是乳腺癌,其中乳腺癌任选地是浸润性乳腺癌、不可切除的乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌和/或激素受体阴性乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是TNBC。在一些实施方案中,受试者具有每mm^3多于约1000个中性粒细胞,每mm^3多于约100,000个血小板,约1.5倍的机构正常值上限的总胆红素,以及低于约1.5倍的机构正常值上限或60mL/min的血清肌酐的肾小球滤过率。

[0020] 在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib和/或MTDP抑制剂是紫杉醇。说明可以包括用于同时共施用PLK1抑制剂和MTDP抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于顺序共施用PLK1抑制剂和MTDP抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于经口服施用PLK1抑制剂的说明,其中在施用之前,受试者禁食超过约30分钟,并且其中在施用之

后,受试者禁食约4小时。

[0021] 在一些实施方案中,说明包括用于经静脉内施用MTDP抑制剂的说明,优选通过具有不大于0.22微米的微孔膜的在线过滤器,其中在施用之前,受试者(i)在约12小时和约6小时之前经口服施用约20mg的地塞米松或在约60分钟之前经静脉内施用约12mg的地塞米松;(ii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约50mg的苯海拉明;和/或(iii)在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约300mg的西咪替丁或在约30分钟至约60分钟之前经静脉内施用约20mg的法莫替丁。

[0022] 在一些实施方案中,说明包括受试者已经接受在先MTDP抑制剂或PLK1抑制剂治疗的说明。在一些实施方案中,说明包括受试者对用单独MTDP抑制剂或PLK1抑制剂的治疗没有响应的说明。在一些实施方案中,说明包括受试者已知对MTDP抑制剂或PLK1抑制剂疗法具有抗性的说明。在一些实施方案中,说明包括用于以在28日的周期中向受试者施用紫杉醇和onvansertib中的每一种的说明。在一些实施方案中,说明包括以在一周内至少五次的周期中向受试者施用紫杉醇和onvansertib中的每一种的说明。在一些实施方案中,说明包括用于以至少7日的周期施用MTDP抑制剂、onvansertib或两者的说明。在一些实施方案中,治疗的每个周期是至少约21日。在一些实施方案中,治疗的每个周期是约14日至约28日。在一些实施方案中,说明包括用于施用onvansertib持续28日的说明,包括约14-28日的施用和约0-14日的非施用,优选地约15-27日的施用和约1-13日的非施用,优选地约16-26日的施用和约2-12日的非施用,优选地约17-25日的施用和约3-11日的非施用,优选地约18-24日的施用和约4-10日的非施用,优选地约19-23日的施用和约5-9日的非施用,优选地约20-22日的施用和约6-8日的非施用,优选地约21日的施用和约7日的非施用,并且优选地施用的日是连续的。在一些实施方案中,说明包括用于在周期中的至少一日不施用onvansertib的说明。在一些实施方案中,说明包括用于施用MTDP抑制剂持续28日的说明。MTDP抑制剂可以是可逆的MTDP抑制剂。在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药。

[0023] 在一些实施方案中,说明包括用于以约3mg/m^2体表面积至约24mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib和/或以约48mg/m^2体表面积至约80mg/m^2体表面积的剂量施用紫杉醇的说明。在一些实施方案中,以9mg/m^2体表面积、12mg/m^2体表面积和24mg/m^2体表面积的剂量施用onvansertib。在一些实施方案中,受试者已经接受了针对癌症的至少一种在先治疗。在一些实施方案中,在先治疗不包括使用MTDP抑制剂、onvansertib或两者。在一些实施方案中,受试者处于癌症缓解中,例如处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。在一些实施方案中,药盒还包含MTDP抑制剂,优选地紫杉醇;和/或PLK1抑制剂,优选地onvansertib

[0024] 附图简述

[0025] 图1描绘了涉及具有BOIN设计的1b期试验的剂量递增决策图的示意图的非限制性示例性实施方案和数据。

[0026] 图2描绘了涉及2期试验的示意图的非限制性示例性实施方案和数据。

[0027] 图3描绘了涉及具有突变型p53(左)和野生型p53(右)的细胞系中的紫杉醇-onvansertib组合的组合指数(CI)的非限制性示例性实施方案和数据。

[0028] 图4描绘了涉及onvansertib(O)单独或与紫杉醇(P)组合针对SUM159异种移植物的体内效力的非限制性示例性实施方案和数据。

具体实施方式

[0029] 在以下详细描述中,对形成该详细描述的一部分的附图进行了参考。在附图中,相似的符号通常标识相似的组分,除非上下文另外规定。详细描述、附图和权利要求中描述的说明性实施方案不意味着是限制性的。在不偏离本文提出的主题的精神或范围的情况下可以利用其他的实施方案,并且可以做出其他的改变。将容易地理解的是,如本文一般描述的和附图中图示的,本公开内容的方面可以以许多不同的配置被布置、替代、组合、分离和设计,其全部在本文中被明确地设想,并且构成本文公开内容的一部分。

[0030] 本文提及的所有专利、公布的专利申请、其他出版物和来自GenBank以及其他数据库的序列都针对相关技术通过引用以其整体并入。

[0031] 定义

[0032] 除非另外定义,否则本文使用的技术术语和科学术语具有与由本公开内容所属的领域的普通技术人员通常理解的相同含义。参见,例如Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology第2版,J.Wiley&Sons(New York,NY 1994);Sambrook等人,Molecular Cloning,ALaboratory Manual,Cold Spring Harbor Press(Cold Spring Harbor,NY 1989)。为了本公开内容的目的,在下文定义了以下术语。

[0033] 如本文使用的,“受试者”是指作为治疗、观察或实验的对象的动物。“动物”包括冷血和温血的脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼类、甲壳动物、爬行动物并且特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠;大鼠;兔;豚鼠;狗;猫;绵羊;山羊;牛;马;灵长类动物,诸如猴、黑猩猩和猿类并且特别是人类。

[0034] 如本文使用的,“患者”是指由医学专业人员诸如医生(即,对症疗法医学医生或骨科医学医生)或兽医医生治疗,以试图治愈或至少改善特定疾病或紊乱的影响,或首先预防疾病或紊乱发生的受试者。在一些实施方案中,患者是人类或动物。在一些实施方案中,患者是哺乳动物。

[0035] 如本文使用的,“施用(administration)”或“施用(administering)”是指向脊椎动物给予一定剂量的药学活性成分的方法。

[0036] 如本文使用的,“剂量”是指活性成分(例如,紫杉烷衍生的二萜类化合物(包括紫杉醇)和onvansertib)的组合的量。

[0037] 如本文使用的,“单位剂量”是指在单个剂量中施用至患者的治疗剂的量。

[0038] 如本文使用的,术语“日剂量(daily dose)”或“日剂量(daily dosage)”是指将在24小时内服用的药物组合物或治疗剂的总量。

[0039] 如本文使用的,术语“递送”是指根据需要将药物组合物或治疗剂输送到患者体内以安全地实现其期望治疗效果的方法、制剂、技术和系统。在一些实施方案中,配制有效量的组合物或剂用于递送到患者的血流中。

[0040] 如本文使用的,术语“配制(formulated)”或“配制(formulation)”是指将包括一种或更多种药学活性成分的不同的化学物质组合以产生剂型的工艺。在一些实施方案中,两种或更多种药学活性成分可以被共同配制成单一剂型或组合的剂量单位,或者被单独地配制并且随后组合成组合的剂量单位。持续释放制剂是设计成在延长的时间段内在体内缓慢地释放治疗剂的制剂,而立即释放制剂是设计成在缩短的时间段内在体内快速地释放治疗剂的制剂。

[0041] 如本文使用的,术语“药学上可接受的”指示所指示的材料不具有将导致合理谨慎的医疗从业者考虑到待治疗的疾病或状况以及相应的施用途径而避免向患者施用该材料的性质。例如,通常要求这样的材料是基本上无菌的。

[0042] 如本文使用的,术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,它们涉及将任何补充剂或组合物或其组分从一个器官或身体的一部分运载或运输至另一个器官或身体的一部分,或者将剂递送至患病的组织或与患病的组织相邻的组织。载体或赋形剂可以用于产生组合物。可以选择载体或赋形剂以促进药物或前药的施用。载体的实例包括碳酸钙,磷酸钙,多种糖诸如乳糖、葡萄糖或蔗糖,或各种类型的淀粉,纤维素衍生物,明胶,植物油,聚乙二醇和生理上相容的溶剂。生理上相容的溶剂的实例包括注射用水(WFI)、盐水溶液和右旋糖的无菌溶液。

[0043] 如本文使用的,术语“药学上可接受的盐”是指任何酸加成盐或碱加成盐,这些酸加成盐或碱加成盐的抗衡离子以所述盐的药物剂量对于患者是无毒的。许多药学上可接受的盐在制药领域是熟知的。如果在这些组合物中使用本公开内容的化合物的药学上可接受的盐,这些盐优选地源自无机或有机的酸和碱。这样的酸盐中包括以下:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐(ethanesulfonate)、富马酸盐、葡糖庚酸盐(lucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基-丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、氢卤化物(例如,盐酸盐和氢溴酸盐)、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、氨基磺酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、亚甲基-双-b-羟基萘甲酸盐、龙胆酸盐、羟乙基磺酸盐、二对甲苯酰基酒石酸盐、乙磺酸盐(ethanesulphonate)、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐(quinate)等。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于源自碱金属碱或碱土金属碱或常规有机碱(诸如三乙胺、吡啶、哌啶、吗啉、N-甲基吗啉)的那些盐,铵盐,碱金属盐诸如钠盐和钾盐,碱土金属盐诸如钙盐和镁盐,有机碱的盐诸如二环己胺盐、N-甲基-D-葡糖胺盐,以及氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸的盐等。

[0044] 如本文使用的,术语“水合物”是指水分子与溶质的分子或离子的组合形成的复合物。如本文使用的,术语“溶剂化物”是指溶剂分子与溶质的分子或离子的组合形成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂化物意图包括水合物、半水合物、通道水合物等。溶剂的一些实例包括但不限于甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砜和水。

[0045] 如本文使用的,“治疗有效量”或“药学有效量”是指具有治疗效果的治疗剂的量。当单独施用或与一种或更多种另外的治疗剂组合施用时在治疗中有用的药学活性成分的剂量是治疗有效量。因此,如本文使用的,治疗有效量是指如根据临床试验结果和/或模型动物研究判断的产生期望的治疗效果的治疗剂的量。治疗有效量将取决于化合物、疾病、紊乱或状况及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。剂量可以方便地被施用,例如以每日多至四次的分开的剂量或以持续释放形式施用。

[0046] 如本文使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是

指为了预防和/或治疗目的向受试者施用治疗剂或药物组合物。术语“预防性治疗”是指治疗尚未表现出疾病或状况的症状,但易受特定疾病或状况影响或以其他方式处于特定疾病或状况的风险中的受试者,由此治疗降低了患者将发展该疾病或状况的可能性。术语“治疗性治疗(therapeutic treatment)”是指向已经患有疾病或状况的受试者施用治疗。如本文使用的,“治疗效果”在一定程度上减轻了疾病或紊乱的一种或更多种症状。例如,可以通过受试者传达的主观不适的减少(例如,在自我管理的患者问卷中记录的减少的不适)来观察治疗效果。

[0047] 如本文使用的,术语“预防(prophylaxis)”、“预防(prevent)”、“预防(preventing)”、“预防(prevention)”及其语法变化是指对受试者(例如,哺乳动物(包括人类))的亚临床疾病状态的预防性治疗,以减少临床疾病状态发生的概率。方法可以部分地或完全地延迟或排除紊乱或状况和/或其伴随症状中的一种或更多种的发作或复发,或者阻止受试者获得或再获得紊乱或状况,或者降低受试者获得或再获得紊乱或状况或其伴随症状中的一种或更多种的风险。基于已知与普通人群相比增加患临床疾病状态的风险的因素,选择受试者进行预防性疗法。“预防”疗法可以被分为(a)一级预防和(b)二级预防。一级预防被定义为对尚未呈现临床疾病状态的受试者的治疗,而二级预防被定义为预防相同或相似的临床疾病状态的第二次发生。

[0048] 如本文使用的,术语“部分响应”和“部分缓解”和“PR”中的每一个是指响应于治疗的如通过例如肿瘤尺寸和/或癌症标志物水平测量的癌状态的改善。在一些实施方案中,“部分响应”意味着肿瘤或指示肿瘤的血液标志物响应于治疗在尺寸或水平上降低了约50%。治疗可以是直接针对癌症的任何治疗,包括但不限于化疗、放疗、激素疗法、手术、细胞或骨髓移植以及免疫疗法。肿瘤的尺寸可以通过临床或放射学手段来检测。指示肿瘤的标志物可以通过技术人员熟知的手段检测,例如,ELISA或其他基于抗体的测试。靶病灶的部分响应可以指靶病灶的直径的总和减少至少30%,以基线直径总和为参考。

[0049] 如本文使用的,术语“完全响应”或“完全缓解”或“CR”中的每一个意味着如通过例如肿瘤尺寸和/或癌症标志物水平测量的癌状态在治疗后已经消失,所述治疗包括但不限于化疗、放疗、激素疗法、手术、细胞或骨髓移植以及免疫疗法。肿瘤的存在可以通过临床或放射学手段来检测。指示肿瘤的标志物可以通过技术人员熟知的手段检测,例如,ELISA或其他基于抗体的测试。然而,“完全响应”不一定指示癌症已经被治愈。完全响应后可能会复发。靶病灶的完全响应包括所有靶病灶和任何病理性淋巴结(无论是靶的还是非靶的)的消失,其短轴减小至<10mm。非靶病灶的完全响应包括所有非靶病灶的消失和肿瘤标志物水平的正常化(所有淋巴结的大小必须是非病理性的(短轴<10mm))。如果肿瘤标志物最初高于正常上限,则需要将它们归一化,以便患者被视为非靶病灶的完全临床响应。总体CR的持续时间是从首次满足CR的测量标准的时间直至客观记录疾病进展或由于任何原因导致的死亡的第一日。无报告事件的参与者在最后一次疾病评估时被删失(censor)。

[0050] 如本文使用的,术语“稳定的疾病”或“SD”意指既没有足够的收缩以符合PR,也没有足够的增加以符合进展性疾病(PD),以研究时的最小直径总和作为参考。稳定的疾病的持续时间从治疗的开始直到满足进展的标准,以治疗开始以来记录的最小测量值(包括基线测量值)作为参考。

[0051] 如本文使用的,术语“进展性疾病(progressive disease)”或“PD”当指的是靶病

灶时意指靶病灶的直径总和增加至少20％,以研究中的最小总和作为参考(如果基线总和是研究中的最小总和,则这包括基线总和)。除了20％的相对增加外,总和还必须显示至少5mm的绝对增加。(注:一个或更多个新病灶的出现也被认为是进展)。当进展性疾病或PD指的是非靶病灶时,其意指一个或更多个新病灶的出现和/或现有非靶病灶的明确进展。明确进展通常不应优先于靶病灶状态。它必须代表整体疾病状态变化,而不是单个病灶增加。

[0052] 如本文使用的,术语“最佳总体响应”意指从治疗的开始直到疾病进展/复发记录的最佳响应(将自治疗开始以来记录的最小测量值作为用于进展性疾病的参考)。患者的最佳响应分配取决于测量值和确认标准两者的实现。从满足CR或PR的测量标准(以最先记录的为准)的时间直至客观记录复发性或进展性疾病(将自治疗开始以来记录的最小测量值作为进展性疾病的参考),或由于任何原因导致的死亡的第一日。无报告事件的参与者在最后一次疾病评估时被删失。

[0053] 如本文使用的,术语“MTD”意指最大耐受剂量。

[0054] 如本文使用的,术语“DLT率”意指剂量限制性毒性率。

[0055] 如本文使用的,术语“IC_{50}”意指产生最大作用的50％的抑制性药物浓度。

[0056] 如本文使用的,术语“SEM”意指平均值的标准误差。

[0057] 如本文使用的,术语“AUC(x-y)”意指曲线下面积,其中“x”是以小时为单位的开始时间,并且“y”是以小时为单位的结束时间。

[0058] 如本文使用的,术语“C_{avg}”意指平均浓度。如本文使用的,术语“C_{max}”意指最大浓度。

[0059] 如本文使用的,术语“QD”意指每日一次。

[0060] 如本文使用的,术语“ANC”意指绝对中性粒细胞计数。

[0061] 如本文使用的,术语“EOT”意指治疗结束。

[0062] 如本文使用的,术语“ALT”意指丙氨酸氨基转移酶。

[0063] 如本文使用的,术语“AST”意指天冬氨酸氨基转移酶。

[0064] 如本文使用的,术语“CBC”意指全血细胞计数。

[0065] 如本文使用的,术语“CT”意指计算机断层扫描。

[0066] 如本文使用的,术语“ctDNA”意指循环肿瘤DNA。

[0067] 如本文使用的,术语“ECOG”意指东部肿瘤协作组(表现评分)。

[0068] 如本文使用的,术语“ECG”意指心电图。

[0069] 如本文使用的,术语“MRI”意指磁共振成像。

[0070] 如本文使用的,术语“PK”意指药代动力学。

[0071] 如本文使用的,术语“TNM”意指肿瘤、淋巴结、转移。

[0072] 如本文使用的,术语“PBMC”是指外周血单核细胞。

[0073] 如本文使用的,术语“CNS”意指中枢神经系统。

[0074] 如本文使用的,术语“伴随用药”意指患者在研究过程中(在施用第一剂研究药物之后和在最终研究访视评估之前)除了在研究中使用的药物之外服用或接受的药物(或治疗)。

[0075] 如本文使用的,术语“可耐受的”意指其中≤1/6的参与者经历DLT的剂量水平,或被宣布为RP2D的剂量水平。

[0076] 如本文使用的,术语“不良事件”或“AE”意指在施用药物产品的受试者中不一定与该治疗具有因果关系的不利医学事件。AE可以是与研究产品的使用暂时相关的不利和非预期体征(包括异常实验室发现)、症状或疾病,无论是否与研究药物产品相关。不良事件可以包括所研究疾病的恶化或加重;预先存在的状况或事件的恶化或加重;并发疾病;或药物相互作用。不代表临床上显著加重或恶化的预先存在的状况的预期波动不被视为AE。手术不是不良事件;它们是对需要手术的状况的治疗措施。如果状况发展为需要手术或预先存在的状况恶化为需要手术,则该状况为AE。疾病进展是疗效终点,并且不是AE。如果疾病进展情况中的临床事件不能明确归因于预期的疾病进展或与预期的疾病进展一致,则将该临床事件视为AE。

[0077] 如本文使用的,术语“预期的不良事件”是指在当前不良事件列表、包装插页(P.I.)、研究者手册(I.B.)中列出或表征的不良事件或作为潜在风险包括在知情同意文件中的不良事件。

[0078] 如本文使用的,术语“非预期的不良事件”是指未在P.I.中列出的不良事件或者当前的I.B或者身份不明。这包括特异性或严重程度与P.I.中或者I.B.描述不一致的不良事件。例如,根据该定义,肝坏死将是非预期的。

[0079] 如本文使用的,术语“严重不良事件”或“SAE”意指以下情况的AE:(1)导致死亡(即,该AE事实上造成或导致死亡);(2)危及生命(即研究者认为AE奖受试者置于立即死亡的风险中,但不包括如果以更严重的形式发生的可能造成死亡的AE);(3)需要或延长住院治疗的;(4)导致持续的或显著的残疾/丧失行为能力(即,AE导致受试者进行正常生活功能的能力严重中断);或(5)导致暴露于IMP的母亲所生的新生儿/婴儿的先天性异常/出生缺陷。

[0080] 如本文使用的,术语“明确的AE”意指AE与研究治疗明确相关。

[0081] 如本文使用的,术语“很可能的AE”意指AE与研究治疗很可能有关。

[0082] 如本文使用的,术语“可能的AE”意指AE与研究治疗可能有关。

[0083] 如本文使用的,术语“不太可能的AE”意指AE与研究治疗可疑地相关。

[0084] 如本文使用的,术语“不相关的AE”意指AE明显与研究治疗不相关。

[0085] 如本文使用的,术语“预期的疾病进展”意指与疾病进展明确相关的事件,并且临床病程与患者的疾病的应有预期一致。

[0086] 如本文使用的,术语“可测量的病灶”意指可以通过胸部x射线在至少一个维度(待记录的最长直径)上精确测量为≥20mm或通过CT扫描、MRI或通过临床检查卡尺测量为≥10mm的病灶。位于先前照射区域的肿瘤病灶可以被认为是可测量的,也可以不被认为是可测量的。被认为代表囊性转移的囊性病灶,如果符合上文描述的可测量性的定义,则是可测量的病灶。然而,如果非囊性病灶也存在于同一参与者中,则它们是靶病灶。当临床病灶是浅表的(例如,皮肤结节和可触及的淋巴结)且使用卡尺评估的直径≥10mm时(例如,皮肤结节),临床病灶是可测量的。

[0087] 如本文使用的,术语“恶性淋巴结”意指当通过CT扫描评估时具有≥15mm的短轴的病理性增大且可测量的淋巴结。

[0088] 如本文使用的,术语“不可测量的疾病”意指其中最长直径<10mm的小病灶(或疾病部位)或短轴≥10至<15mm的病理性淋巴结。骨病灶、软脑膜疾病、腹水、胸膜/心包积液、皮

肤淋巴管炎/肺炎、炎性乳腺疾病、腹部肿块(未进行CT或MRI随访)和囊性病灶是不可测量的疾病的实例。符合放射学定义的单纯性囊肿标准的囊性病灶不是恶性病灶(既不是可测量的,也不是不可测量的),是单纯性囊肿。

[0089] 如本文使用的,术语“靶病灶”意指所有可测量的病灶,每个器官上至最多2个病灶,并且总共5个病灶,其代表所有涉及的器官。靶病灶是根据它们的尺寸(直径最长的病灶)选择的,代表所有涉及的器官,但除此之外还应是那些适合可重复的重复测量的病灶。当最大病灶本身不适合可重复测量时,可重复测量的下一个最大病灶为靶病灶。

[0090] 如本文使用的,术语“非靶病灶”意指不是靶病灶的所有病灶(或疾病的部位)。非靶病灶包括超过5个靶病灶的任何可测量的病灶。

[0091] 如本文使用的,术语“总生存期(overall survival)”或“OS”意指从随机化(或注册)到由于任何原因死亡的时间。存活的参与者在最后已知的活着日期被删失。

[0092] 如本文使用的,术语“无进展生存期(progression-free survival)”或“PFS”是指从随机化(或注册)到进展或由于任何原因导致的死亡的较早者的时间。无疾病进展的存活参与者在最后一次疾病评估的日期被删失。

[0093] 如本文使用的,术语“到进展的时间(time to progression)”或“TTP”意指从随机化(或注册)到进展的时间。无报告进展的参与者在最后一次疾病评估的日期被删失。

[0094] 如本文使用的,术语“CXD1”意指第X周期的第1日。例如,C1D1意指第1周期的第1日,其在受试者接受预期治疗之前。C2D1意指第2周期的第1日。

[0095] 癌症

[0096] 本文公开的方法、组合物和药盒可用于治疗癌症和/或肿瘤。在一些实施方案中,用于治疗癌症和/或肿瘤的方法包括向有相应需要的受试者(例如,患者)施用MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体,和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体。

[0097] 本文公开的方法、组合物和药盒可用于治疗各种类型的癌症和/或肿瘤。癌症和/或肿瘤可以是实体肿瘤、液体肿瘤或其组合。在一些实施方案中,癌症和/或肿瘤是血液癌症或实体癌症。癌症可以是乳腺癌、胰腺癌、胃癌、胃食道癌、食道癌、肺癌、前列腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、膀胱癌、头颈癌、脑和中枢神经系统癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、卵巢癌、阴道癌、肾癌、子宫内膜癌、皮肤癌、睾丸癌、胸腺癌、未指明的癌症、腺癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤、其他肿瘤性恶性肿瘤和/或其组合。乳腺癌可以是浸润性乳腺癌、不可切除的乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌和/或激素受体阴性乳腺癌。胰腺癌可以是转移性胰腺导管腺癌、胰腺导管腺癌和/或交界性可切除胰腺腺癌。肺癌可以是肺腺癌和/或间皮瘤。前列腺癌可以是转移性去势抵抗性前列腺癌和/或前列腺腺癌。结肠直肠癌可以是转移性结肠直肠癌和/或结肠癌。膀胱癌可以是尿路上皮癌。头颈癌可以是头颈鳞状细胞癌、局部晚期或转移性头颈癌、口腔癌、咽癌、喉癌、复发性喉鳞状细胞癌、唾液腺癌、下咽癌、唇和口腔鳞状细胞癌、舌癌、鼻咽癌和/或口咽癌。脑和中枢神经系统癌症可以是胶质母细胞瘤、神经胶质瘤和/或神经母细胞瘤。肝癌可以是肝内胆管癌(iCCA)和/或肝细胞癌。卵巢癌可以是输卵管癌、腹膜癌。肾癌可以是肾细胞癌、晚期或转移性肾细胞癌和/或肾盂和输尿管的转移性移行细胞癌。皮肤癌可以是黑素瘤、鳞状细胞癌和/或转移性Merkel细胞癌。白血病

可以是急性髓细胞白血病和/或多发性骨髓瘤。淋巴瘤可以是B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤和/或滤泡性淋巴瘤。肉瘤可以是横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,癌症和/或肿瘤是血液癌症或实体癌症。血液癌症或实体癌症不是胃癌或肺癌。血液癌症或实体癌症包括乳腺癌(例如,浸润性乳腺癌、不可切除的乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、TNBC、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌和/或激素受体阴性乳腺癌);胰腺癌(例如,转移性胰腺导管腺癌、胰腺导管腺癌和/或交界性可切除胰腺癌);胃食管癌;食道癌;前列腺癌(例如,转移性去势抵抗性前列腺癌和/或前列腺腺癌);宫颈癌;结肠直肠癌(例如,转移性结肠直肠癌和/或结肠癌);甲状腺癌;膀胱癌(例如,尿路上皮癌);头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、局部晚期或转移性头颈癌、口腔癌、咽癌、喉癌、复发性喉鳞状细胞癌、唾液腺癌、下咽癌、唇和口腔鳞状细胞癌、舌癌、鼻咽癌和/或口咽癌);脑和中枢神经系统癌症(例如,胶质母细胞瘤、神经胶质瘤和/或神经母细胞瘤);肝癌(例如,肝内胆管癌(iCCA)和/或肝细胞癌);胆囊癌;胆管癌;卵巢癌;阴道癌;肾癌(例如,肾细胞癌、晚期或转移性肾细胞癌和/或肾盂和输尿管的转移性移行细胞癌);子宫内膜癌;皮肤癌(例如,黑素瘤、鳞状细胞癌和/或转移性Merkel细胞癌);睾丸癌;胸腺癌;未指明的癌症;腺癌;白血病(例如,急性髓细胞白血病);淋巴瘤;肉瘤(例如,横纹肌肉瘤);其他肿瘤性恶性肿瘤;和/或其组合。在一些实施方案中,癌症和/或肿瘤是实体肿瘤,包括但不限于黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌、Merkel细胞癌、脑和中枢神经系统癌及其任何组合。在一些实施方案中,癌症是液体肿瘤。在一些实施方案中,癌症是血液癌症。在一些实施方案中,癌症包括血液癌症。血液癌症的非限制性实例包括T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓细胞白血病(“AML”)和多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,本文提供的疾病或状况包括难治性或复发性恶性肿瘤,其生长可以使用本文公开的方法和组合物被抑制。

[0098] 在一些实施方案中,癌症和/或肿瘤是白血病(例如,AML);NHL;转移性CRC;转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC);胰腺癌(例如,转移性去势抵抗性前列腺癌);肾上腺皮质癌(ACC);乳腺癌(例如TNBC);结肠直肠癌(例如,具有KRAS突变的转移性结肠直肠癌);小细胞肺癌(SCLC);卵巢癌;和/或其组合。

[0099] 在一些实施方案中,癌症是不可切除的局部晚期或转移性疾病的浸润性癌症,例如浸润性乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是炎性癌症,例如乳腺癌,包括TNBC。在一些实施方案中,根据ASCO/CAP 2018指南,癌症具有ER≤10%、PR≤10%、Her-2-neu阴性的组织学或细胞学谱(通过免疫组织化学(IHC)为0-1+或荧光原位杂交(FISH)-阴性)。

[0100] 癌症和/或肿瘤可以是对PLK1基因或蛋白具有异常改变的癌症和/或肿瘤。例如,异常改变可以包括一种或更多种PLK1改变和/或PLK1异常激活,诸如拷贝数改变(CNA)、单核苷酸变异(SNV)和基因重排或融合。具有PLK1改变的非限制性示例性癌症和/或肿瘤包括具有PLK1基因或蛋白质扩增、PLK1基因或蛋白质修饰、PLK1基因缺失、PLK1基因或蛋白质过表达、PLK1基因或蛋白质表达升高和/或其组合的癌症。在一些实施方案中,癌症和/或肿瘤可以是PLK1扩增的癌症,其中PLK1基因和/或蛋白质例如由于基因复制和/或异常基因转录控制而被扩增。例如,与健康组织相比,具有PLK1扩增的癌症可以是具有更高PLK1 mRNA和/或蛋白质水平的癌症。在一些实施方案中,肾、肺、乳腺、结肠、皮肤和/或头颈可以表现出高

PLK1基因或蛋白扩增,并且所得癌症和/或肿瘤适合用于通过本文公开的方法和组合物的治疗。在异质性癌症类型中,癌症/或肿瘤可以包括具有PLK1基因和/或蛋白的异常高表达的亚型。具有含有高PLK1基因和/或蛋白表达的亚型的癌症和/或肿瘤的非限制性实例包括淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤);睾丸癌(例如,睾丸生殖细胞癌);宫颈癌;头颈癌(例如,葡萄膜黑素瘤、腺样囊性癌);卵巢癌、子宫癌(例如,子宫癌肉瘤);结肠直肠癌;甲状腺癌(例如,胸腺瘤);膀胱癌;肺癌(肺鳞状、肺腺、间皮瘤);子宫癌;皮肤癌(例如,黑素瘤);肉瘤;脑肿瘤(例如,胶质母细胞瘤、神经胶质瘤);白血病(例如,急性髓细胞白血病);乳腺癌;胰腺癌;胆管癌(例如,胆管癌);肝癌;肾癌(例如,肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、嫌色肾细胞癌、乳头状肾细胞癌);神经内分泌肿瘤(例如,嗜铬细胞瘤/副神经节瘤)。具有扩增的PLK1的癌症和/或肿瘤可以是淋巴结阳性肿瘤、侵袭性肿瘤和/或浸润性肿瘤。与具有正常水平的PLK1的癌症和/或肿瘤相比,具有扩增的PLK1的癌症和/或肿瘤可以具有更短的无病存活期。癌症和/或肿瘤可以表现出对传统和/或单一疗法(诸如化学疗法和/或放射疗法)的高复发和/或抗性。前列腺癌可以对MTDP抑制剂或MTDP抑制剂的单一治疗具有抗性。

[0101] 癌症和/或肿瘤可以是乳腺癌和/或乳腺肿瘤。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤是局部不可切除的。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤是晚期和/或转移性的。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤具有含有不稳定基因组的细胞。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤是基底样亚型,其特征在于表皮生长因子受体(EGFR)的过表达、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)的缺失、TP53基因(mutp53)中的突变,并且在亚型中表现出高的总体基因组不稳定性。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤在新辅助化疗后具有低的病理学完全响应率。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤本质上对化学疗法具有抗性和/或具有差的总存活率。在一些实施方案中,乳腺癌和/或肿瘤是浸润性乳腺癌、不可切除乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、TNBC、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌和/或激素受体阴性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是浸润性乳腺癌、不可切除乳腺癌、局部晚期乳腺癌、转移性乳腺癌、炎性乳腺癌、TNBC、激素受体/生长因子受体阴性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、激素受体阴性乳腺癌和/或其组合。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤是生物学浸润性形式的乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤缺乏雌激素受体(ER),缺乏孕酮受体,并且缺乏人表皮生长因子受体2(HER2)基因扩增。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤与高死亡率相关,其中中位生存期从转移时起小于两年。在一些实施方案中,乳腺癌和/或乳腺肿瘤是TNBC。

[0102] 对于这样的预后差且总生存期短的TNBC需要新的靶向疗法和靶向组合疗法。例如,TNBC的靶向疗法可以涉及免疫检查点抑制剂(CPI)。超过60%的转移性TNBC的PD-L1表达为阴性(组合阳性评分(CPS)<10),在一些情况下,该疗法可以靶向程序性死亡1(PD-1)/PD-L1。在一些情况下,单独的紫杉醇是标准的一线疗法。在KEYNOTE-355研究中,与化疗对比安慰剂相比,化疗的方案(紫杉烷或卡铂(carboplatin)加吉西他滨(gemcitabine)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab)(一种直接针对PD-1受体的单克隆抗体)显著(27%)降低了患有肿瘤为PD-L1强阳性的转移性TNBC患者的死亡风险(CPS>10)。最近,FDA批准了Sacituzumab govitecan,一种直接针对肿瘤相关钙信号转导蛋白2(TROP2)的抗体药物偶联物,作为用于转移性TNBC的二线和三线线疗法。然而,现存的疗法并不理想。

[0103] 对于基底样乳腺癌需要新的靶向疗法和靶向组合疗法,基底样乳腺癌本质上对化疗具有抗性,并且患有这种类型乳腺癌的患者具有较差的总生存率。在异质性TNBC中,通过基因表达分析鉴定的基底样亚型的特征在于EGFR和PTEN的过表达以及TP53基因中的突变,在亚型中表现出最大的总体基因组不稳定性。患有基底样乳腺癌的患者在新辅助化疗后的病理完全响应率较低。已经确定了PLK1是对于包括TNBC在内的基因组不稳定的乳腺癌细胞生长和存活的重要基因。

[0104] 紫杉醇是治疗转移性乳腺癌的有效药物。与每3周一次的时间表相比,每周一次紫杉醇已被证明具有更好的活性和更少的骨髓抑制。当存在时,神经病变通常是轻度或中度的,并且通常是可逆的。在一项包括212名转移性乳腺癌患者的每周一次紫杉醇80mg/m^2持续4周,每4周为一个周期的大型2期试验中,疗法通常耐受良好。31名患者(15%)中发生3级或4级中性粒细胞减少。除2名患者发生3级或4级中性粒细胞减少外,所有患者均接受过在先化疗,并且这些患者中的五名患者接受过在先高剂量化疗。18名患者(9%)中出现3级贫血。1名患者分别经历3级和4级血小板减少。纳入了30名(14%)预先存在1级神经病变的患者。这些患者中的两名在5个和11个疗程的治疗后最终发生3级神经病变。总体而言,任何级别神经病变的发生率为69%。然而,仅20名患者(9%)中出现3级神经病变,并且没有患者经历4级神经病变。在发生2级或3级神经病变(包括预先存在1级毒性的患者)之前,治疗的疗程数的中位数为5个疗程(20周),范围为1至13个疗程。在177名可评估的患者中,总响应率为21.5%(95%置信区间,15.4%至27.5%)。在131名接受过在先蒽环类药物治疗的可评估的患者中有23名(17.6%)出现响应,并且在45名接受过在先紫杉烷类药物治疗的可评估的患者中有7名(15.6%)出现响应。可评估的患者的中位数进展时间为142日(4.7个月)。未接受过针对转移性疾病的在先化疗、接受过一种在先方案和接受过两种在先方案的患者的进展的中位时间分别为174日(5.7个月)、140日(4.6个月)和85日(2.7个月)。

[0105] MTDP抑制剂和PLK抑制剂

[0106] 本文公开的方法、组合物和药盒可用于治疗癌症和/或肿瘤,例如乳腺癌;胰腺癌;胃癌;胃食管癌;食道癌;肺癌;前列腺癌;宫颈癌;结肠直肠癌;甲状腺癌;膀胱癌;头颈癌;脑和中枢神经系统癌症;肝癌;胆囊癌;胆管癌;卵巢癌;阴道癌;结肠直肠癌;肾癌;子宫内膜癌;皮肤癌;睾丸癌;胸腺癌;未指明的癌症;腺癌;白血病;淋巴瘤;肉瘤;其他肿瘤性恶性肿瘤;和/或其组合。在一些实施方案中,用于治疗癌症和/或肿瘤的方法包括向有相应需要的受试者(例如,患者)施用微管蛋白靶向剂,诸如MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体。该方法可以包括施用药学有效量的MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)和药学有效量的PLK1抑制剂(例如,onvansertib)。

[0107] MTDP抑制剂

[0108] 微管是构成细胞骨架的微管蛋白的高度动态聚合物,对细胞形状、细胞内运输、细胞分裂和癌症至关重要。微管靶向剂,诸如抑制微管动力学(包括纺锤体-微管动力学)的化合物、微管解聚抑制剂和微管聚合抑制剂,是一组重要的具有抗癌特性的抗有丝分裂化合物,并且可用作一线癌症治疗剂。微管动力学的抑制,特别是纺锤体-微管动力学的抑制,可以阻止细胞完成有丝分裂。被阻断在前中期/类中期状态的细胞可以最终经历凋亡。

[0109] 微管蛋白靶向剂可用作一线癌症治疗剂。通常,微管蛋白靶向剂通过使微管稳定

或去稳定来干扰微管动力学,使其成为合适的一线癌症治疗剂。然而,微管蛋白靶向剂还具有组织特异性、先天和/或获得性耐药性以及全身毒性。此外,一些微管蛋白靶向剂诱导的微管动力学中的变化可能对癌症治疗有害。例如,微管蛋白靶向剂可以改变微管染色体附着和染色体错分离,导致染色体不稳定性和非整倍体。在一些情况下,微管蛋白靶向剂可以驱动肿瘤发生、癌症发展、耐药性、治疗失败、转移、不良预后、多倍体细胞形成(包括多倍体巨细胞)、迁移能力和侵袭表型。

[0110] 与位于微管的管腔中的β微管蛋白单体处的紫杉烷位点结合可以稳定微管晶格。例如,紫杉醇或埃坡霉素与紫杉烷位点的结合可以稳定微管晶格,尽管通过不同的机制。与紫杉烷位点结合的试剂的其他实例包括PM060184(plocabulin)和共价微管蛋白抑制剂zampanolide。与位于面向微管外部的β微管蛋白口袋处的劳利马胺(laulimalide)或peloruside位点的结合抑制微管分解。例如,劳利马胺和peloruside与该位点的结合夹紧原丝并防止微管分解。与位于两个纵向排列的微管蛋白二聚体之间的二聚体间界面处的长春花结构域的结合可以抑制微管蛋白聚合。例如,长春新碱与长春花结构域的结合可以通过将微管蛋白隔离到次晶(paracrystalline)聚集体中来抑制微管蛋白组装。与位于微管蛋白二聚体之间的深口袋中的秋水仙碱位点的结合抑制微管形成。例如,秋水仙碱、苯并咪唑类(例如,诺考达唑(nocodazole)或康普瑞丁类(combretastatin)与秋水仙碱位点的结合可以通过阻止聚合所需的微管蛋白中的构象变化来抑制微管聚合。与位于靠近长春花位点的暴露的β微管蛋白口袋上的美登素(maytansine)结构域的结合抑制了正端处的聚合。例如,美登素和海绵抑素(spongistatin)与美登素结构域的结合可以抑制新的微管蛋白被添加到正端。与位于α微管蛋白上的pironetin位点的结合使微管不稳定。例如,pironetin与该位点的结合可以抑制纵向微管蛋白相互作用并防止异二聚体形成。与位于秋水仙碱位点附近的α微管蛋白上的gatorbulin位点的结合抑制微管蛋白聚合。例如,西维布林(Cevipabulin)与gatorbulin位点的结合可以通过微管尖端处的两个纵向排列的微管蛋白二聚体产生楔形。

[0111] MTDP抑制剂包括但不限于二萜类化合物;紫杉烷;紫杉烷衍生的二萜类;紫杉烷类;及其衍生物、类似物、前体和缀合物。在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇、多西他赛、acetyltaxol、紫杉醇;镥Lu 177vipivotide tetraxetan;7-hexanoyltaxol;卡巴他赛;larotaxel;milataxel;ortataxel;tesetaxel;taxoprexin;opaxio;taxoprexin(DHA-紫杉醇);聚(L-谷氨酸)-紫杉醇;abraxane;SB-T-1214;SB-T1216;SB-T121602;SB-T-12854;DHA-SB-T1214;abeo-紫杉烷。abeo-紫杉烷可以是abeo-紫杉烷15a.2;多西他赛-d_9-t-Boc;多西他赛-f3-t-Boc;卡巴他赛-7,10-d_6;聚(谷氨酰基-谷氨酸)-紫杉烷和/或其衍生物、类似物、前体和缀合物。

[0112] 微管靶向剂的非限制性实例包括靶向微管的紫杉烷位点的化合物(例如,紫杉醇);靶向微管的长春花结构域的化合物(例如,长春氟宁(vinflunine));靶向秋水仙碱结构域的化合物(例如,具有远端2-取代的苯并呋喃的环己二酮、氮杂环化合物诸如普那布林(plinabulin)、维鲁布林(verubulin)和ABT-751、康普瑞丁(combretastatin)诸如奥瑞布林(ombrabulin)和fosbretabulin;和靶向其它微管结合位点的化合物(例如,雌莫司汀(estramustine)。微管靶向剂还包括其他微管去稳定剂,诸如镇咳药那可丁(noscapine);美登素和/或美登素/澳瑞他汀缀合物(例如,TDM1、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)和

SAR33419);利索新(rhizoxin);海绵抑素(spongistatins);鬼臼毒素(podophyllotoxin);steganacins;curacins;抑制微管聚合的抗有丝分裂除草剂;抗真菌剂和抗蠕虫剂;和某些精神活性药物(例如,大仑丁(Dilantin)、长春碱(Vinblastine)、氯丙嗪(chlorpromazine)。微管靶向剂还包括其他微管稳定剂,诸如五加素(Eleutherobin)、匍枝珊瑚醇(Sarcodictyin)、劳利马胺、rhazinalam、类固醇和聚异戊二烯基二苯甲酮。

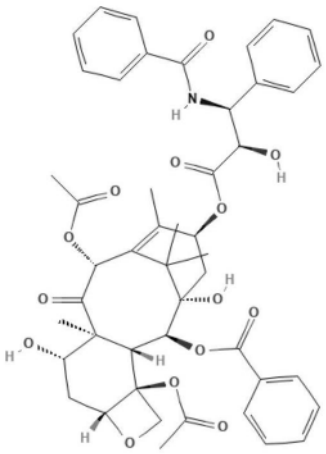
[0113] 许多微管靶向化合物是组织特异性的。例如,已经提出紫杉醇对卵巢肿瘤、乳腺肿瘤和肺肿瘤非常有效,但对许多其他实体肿瘤诸如肾癌、结肠癌和一些肉瘤几乎没有效力。作为另一个实例,发现长春花生物碱通常对血液癌症最有效,但对许多实体肿瘤通常无效。

[0114] 微管靶向化合物的耐药性是一个复杂且在很大程度上尚未解决的问题。在一些情况下,耐药性与ATP依赖性药物外排泵或ATP结合盒(一类膜转运蛋白)的过表达相关。膜泵在细胞内水平去除药物,并可以导致对具有不同化学结构的药物(例如,紫杉醇和长春花生物碱两者)的耐药性。调节因子中的组织特异性差异(例如,调节蛋白表达、微管蛋白的翻译后修饰和不同微管蛋白同种型的表达中的差异)可有助于对微管靶向化合物的组织特异性敏感性和/或抗性。

[0115] 在一些实施方案中,靶向微管的紫杉烷位点的化合物包括紫杉醇、TL00139和紫杉醇类似物、多西他赛、埃坡霉素(例如,BMS-247550、埃坡霉素B和D)、伊沙匹隆、盘皮内酯和其他类似的解聚抑制剂。在一些实施方案中,靶向微管的紫杉烷位点附近的化合物包括匍枝珊瑚醇和五加素。

[0116] 与长春花生物碱不同,与微管蛋白的紫杉烷位点结合的MTDP抑制剂刺激微管聚合,并且是治疗例如乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和卡波西肉瘤的一组重要化合物。然而,副作用包括神经毒性和骨髓抑制。靶向β-亚基中的紫杉烷位点的MTDP抑制剂与聚合微管的表面结合。这稳定了微管并增加了微管聚合并增加了其对相邻微管蛋白分子的亲和力。此外,在低紫杉醇浓度,聚合不增加但微管动力学可以被完全稳定。例如,少量的紫杉醇分子的结合(例如,每几百个微管蛋白分子一个紫杉醇)可以稳定微管的动力学(例如,将微管缩短的速率或程度降低约50%)。在HeLa细胞中,约8nM至约10nM的紫杉醇可以半最大程度地阻断有丝分裂而不增加微管-聚合物质量。通常,抑制剂介导的微管动力学的抑制最终阻断有丝分裂并导致细胞凋亡。

[0117] 在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇、紫杉醇衍生物或类似物(例如,多西他赛)或其药学上可接受的盐。紫杉醇,也称为具有(2R,3S)-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸的5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮4,10-二乙酸酯2-苯甲酸酯13-酯,具有经验式$C_{47}H_{51}NO_{14}$,并且分子量为853.9,并且是具有紫杉烷环的三环二萜类化合物(式1)。抗肿瘤活性所必需的紫杉醇结构包括紫杉烷环、C13侧链、氧杂环丁烷环、2'位置的羟基基团和同手性酯链。对于抗肿瘤活性不是必需的紫杉醇结构包括C7处的羟基基团和C10羟基基团的乙酰化。

[0118] 

[式 I]

[0119] 紫杉醇通常经由半合成方法从红豆杉(Taxus baccata)中获得,具有高度亲脂性,不溶于水,并且在约216℃-217℃熔化。在一些实施方案中,紫杉醇通过经静脉内注射施用。在一些实施方案中,紫杉醇经口服施用。在一些实施方案中,紫杉醇与添加剂组合。例如,紫杉醇可以用表面活性剂配制,所述表面活性剂包括非均相非离子表面活性剂诸如Cremophor EL(聚氧乙基化蓖麻油)和/或脱水醇。

[0120] 紫杉醇可以被配制成纳米药物。在一些实施方案中,紫杉醇与白蛋白结合,以形成130nm纳米药物(例如,nab-PTX)。在一些实施方案中,紫杉醇被配制在聚合物胶束中,诸如与mPEG-PDLLA一起形成25nm纳米药物,与PVP-bPNIPAAM一起形成80nm-100nm纳米药物,与N-tr-Lc甲酯和N.13cr-Lc甲酯一起形成20nm-60nm纳米药物。在一些实施方案中,紫杉醇配制在脂质体中诸如与卵磷脂和胆固醇一起以形成400nm纳米药物。在一些实施方案中,紫杉醇配制在聚合物脂质纳米颗粒中诸如与聚乙烯吡咯烷酮、硫酸胆固醇和辛酸一起以形成100nm纳米药物。在一些实施方案中,紫杉醇与单油酸甘油酯、三辛酸甘油酯和Tween80一起在乳液中配制。紫杉醇可以配制为二聚体。

[0121] 紫杉醇可以经口服施用,例如,紫杉醇可以与壳聚糖、脂质衍生物、纳米蜗、透明质酸-十八胺胶束或油基纳米载体缀合。作为另一个实例,可以将紫杉醇加载到乳来源的外来体中。

[0122] 紫杉醇已被批准用于例如,卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、AIDS相关的卡波西肉瘤和胃癌。紫杉醇是治疗转移性乳腺癌的有效药物。与每3周一次的时间表相比,每周一次紫杉醇已被证明具有更好的活性和更少的骨髓抑制。当存在时,神经病变通常是轻度或中度的,并且通常是可逆的。在一项包括212名转移性乳腺癌患者的每周一次紫杉醇80mg/m^2持续4周,每4周为一个周期的大型2期试验中,疗法通常耐受良好。31名患者(15%)中发生3级或4级中性粒细胞减少。除2名患者发生3级或4级中性粒细胞减少外,所有患者均接受过在先化疗,并且这些患者中的5名患者接受过在先高剂量化疗。18名患者(9%)中出现3级贫血。1名患者分别经历3级和4级血小板减少。纳入了30名(14%)预先存在1级神经病变的患者。这些患者中的2名在5个和11个疗程的治疗后最终发生3级神经病变。总体而言,任何级别神经病变的发生率为69%。然而,仅20名患者(9%)中出现3级神经病变,并且没有患者经历4级神经病变。在发生2级或3级神经病变(包括预先存在1级毒性的患者)之前,治疗的疗程数的中位数为5个疗程(20周),范围为1至13个疗程。在177名可评估的患者中,总响应率为21.5%(95%置信区间,15.4%至27.5%)。在131名接受过在先蒽环类

药物治疗的可评估的患者中有23名(17.6%)出现响应,并且在45名接受过在先紫杉烷类药物治疗的可评估的患者中有7名(15.6%)出现响应。可评估的患者的中位数进展时间为142日(4.7个月)。未接受过针对转移性疾病的在先化疗、接受过一种在先方案和接受过两种在先方案的患者的进展的中位时间分别为174日(5.7个月)、140日(4.6个月)和85日(2.7个月)。在一些实施方案中,紫杉醇被施用至患者。多西他赛已被用于治疗乳腺癌、肺癌和前列腺癌。

[0123] MTDP抑制剂可以通过任何合适的途径施用,包括但不限于口服、局部(包括颊部和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内、硬膜外和鼻内施用。肠胃外施用(例如,注射)可以包括肌内、经静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0124] PLK1抑制剂

[0125] Polo样激酶(PLK)是五种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的家族。PLK1是有丝分裂的主调节因子,并且涉及细胞周期的若干个步骤,包括有丝分裂进入、中心体成熟、双极纺锤体形成、染色体分离和胞质分裂。它对于通过有丝分裂的进入和进展也是至关重要的,通过磷酸化叉头盒蛋白M1(FOXM1)调节细胞推移通过细胞周期的G2期,然后调节细胞推移通过细胞周期所必需的细胞周期蛋白和其他基因的表达。PLK1已被证明在实体肿瘤和血液恶性肿瘤包括乳腺癌中过表达。具有高PLK1表达的乳腺癌患者的总生存期低于具有低PLK1表达的乳腺癌患者。与腺腔A型、腺腔B型和HER-2过表达型乳腺癌相比,TNBC中PLK1表达水平更高。PLK1的抑制诱导癌细胞中的G2-M期阻滞和随后的凋亡,并且已经作为有前景的靶向疗法出现。已经在临床试验中研究了若干种PLK抑制剂。在PLK1靶向药物的早期临床前开发中,具有TP53突变(mutp53)的癌细胞比具有野生型(wtp53)的细胞系响应更强,并且具有更低的IC_{50},这与缺乏检查点控制和与mutp53相关的基因组不稳定性是一致的。这些观察结果证实了PLK1功能对于推移通过细胞周期的G2期和M期的重要性。丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)、PLK1和MYC也被表明在驱动一组与癌症干细胞自我更新关联的基因的表达中是重要的。因此,阻断PLK1功能并影响具有不稳定基因组的癌细胞推移通过有丝分裂的能力可能会增加细胞对紫杉烷诸如紫杉醇的总体敏感性。通过siRNA介导的筛选,PLK1已经被鉴定为TNBC的治疗靶点,并且通过siRNA介导的敲低或化学抑制剂对PLK1的抑制促进了多个TNBC系中的细胞周期阻滞和凋亡。缺乏可药化的靶是TNBC预后差的原因。除了PLK1在TNBC组织中的相对特异性表达之外,PLK1抑制的有效性和独特的作用谱表明PLK1是针对TNBC的有希望的分子靶。

[0126] 在一项针对从未接受治疗(treatment-naïve)但不适合诱导疗法的患有AML的患者的随机II期研究中,当与单独用Ara-C(阿糖胞苷)(LDAC)相比时,泛PLK抑制剂volasertib(BI6727)的经静脉内施用组合低剂量LDAC)显示OS显著增加。随后的随机III期研究没有发现该组合的益处,并且描述了严重感染风险的增加。PLK1在双链DNA断裂(DSB)修复期间促进同源重组(HR)。PLK1磷酸化Rad51和BRCA1,促进它们招募至DSB位点,并且从而进行HR介导的DNA修复。

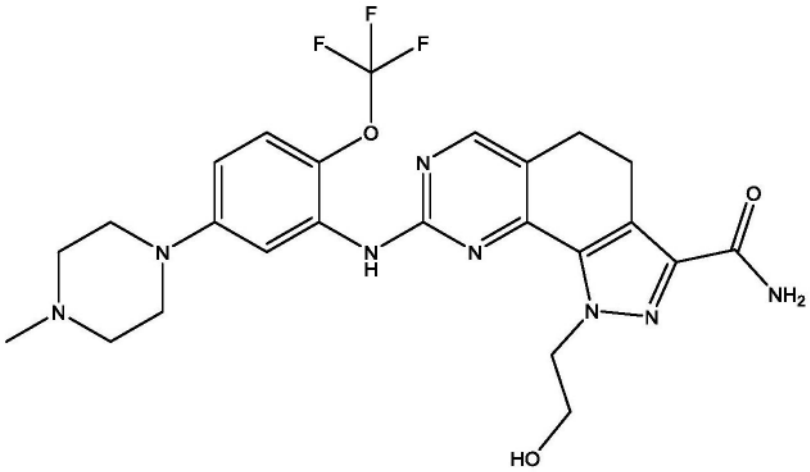
[0127] onvansertib(也称为PCM-075、NMS-1286937、NMS-937,美国专利第8,927,530号中的"式(I)化合物";IUPAC名称1-(2-羟基乙基)-8-{[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯基]氨基}-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-h]喹唑啉-3-甲酰胺),或药学上可接受的盐,是选择性ATP竞争性PLK1抑制剂。Onvansertib可以例如与添加剂诸如游离碱、乳糖一水合物、

预胶化淀粉和山嵛酸甘油酯一起配制。在一些实施方案中,onvansertib被配制用于经口服施用,诸如在硬明胶胶囊中。

[0128] 生化测定展示,在296种激酶的组(包括其他PLK成员)中,onvansertib对PLK1具有高特异性。在实体恶性肿瘤和血液恶性肿瘤两者的模型中,onvansertib具有强的体外和体内的抗肿瘤活性。onvansertib是第一个在不同的临床前模型中具有经证实的抗肿瘤活性的进入临床试验的通过口服途径施用的PLK1特异性ATP竞争性抑制剂。Onvansertib作为单剂在I期临床试验中显示出有希望的安全谱。此外,onvansertib的临床研究包括onvansertib联合阿比特龙(abiraterone)和泼尼松(prednisone)治疗患有转移性去势抵抗性前列腺癌的成人患者,onvansertib联合FOLFIRI和贝伐珠单抗(bevacizumab)治疗患有KRAS突变转移性结直肠癌的成人患者,以及onvansertib联合纳米脂质体伊立替康(irinotecan)和5-FU治疗患有转移性胰腺癌的患者。如本文描述的,在存在基因组不稳定性的情况下,onvansertib可以与紫杉醇协同作用,并且此后与单一剂相比在更低剂量实现良好的抗肿瘤活性,并且没有药物特异性毒性。

[0129] onvansertib还以纳摩尔浓度抑制AML细胞系的细胞增殖和AML的异种移植物模型中的肿瘤生长。此外,onvansertib在AML的扩散模型中显著增加了阿糖胞苷抗肿瘤活性。

[0130]



Onvansertib

[0131] onvansertib在对来自实体肿瘤和血液瘤两者的大量细胞系的增殖测定中显示出高效力,具有低纳摩尔活性。Onvansertib具有相对较短的半衰期,为24小时,并针对PLK1酶高度有效([IC_{50}]=2nM)。相比之下,对于除PLK1以外的一组63种激酶观察到低活性或无活性(IC_{50}>500nM),包括PLK成员PLK2和PLK3(IC_{50}>10μM)。以小鼠中耐受良好的剂量经口服施用之后,onvansertib有效地引起癌细胞系中有丝分裂细胞周期阻滞和随后的凋亡,并且抑制异种移植物肿瘤生长,具有明确的PLK1相关的作用机制。此外,onvansertib在与批准的细胞毒性药物(诸如伊立替康)的组合疗法中显示出活性,其中与单独的每种剂相比,HT29人结肠腺癌异种移植物中存在增强的肿瘤消退,并且在与阿糖胞苷的组合疗法中在AML的扩散模型中显示出动物的延长的存活。onvansertib在啮齿动物和非啮齿动物物种中具有有利的药理学参数和良好的口服生物利用度,以及在使用多种给药方案的不同的非临床模型中具有经证实的抗肿瘤活性,这可以为给药时间表提供高度的灵活性,确保了在临床环境中的研究。onvansertib具有优于volasertib(BI6727,另一种PLK1抑制剂)的若干优点,

包括对PLK1同工酶的更高程度的效能和特异性以及更高程度的口服生物利用度。此外，onvansertib已在使用多种给药方案的不同非临床模型中证明了抗肿瘤活性，这可以为给药时间表提供灵活性，并因此确保了在临床环境中的研究。

[0132] 患有晚期/转移性实体肿瘤的患者中onvansertib的I期、人体首次、剂量递增研究确定了中性粒细胞减少和血小板减少为主要的剂量限制性毒性。这些血液学毒性基于药物的作用机制被预期，并且是可逆的，恢复在3周内发生。确定了onvansertib的半衰期在20小时和30小时之间。onvansertib的口服生物利用度加上其短半衰期为方便、受控且灵活的给药时间表提供了机会，有可能将毒性最小化并且改善治疗窗口。已经进行了药效学和生物标志物研究，包括基线基因组谱分析、血浆中突变体等位基因分数的连续监测以及循环母细胞中PLK1抑制的程度，以鉴定与临床响应相关的生物标志物，并且描述于CT申请第PCT/US2021/013287号中，其内容通过引用以其整体并入本文。

[0133] 在不同动物物种中发现的主要代谢途径是N甲基-哌嗪环的N-氧化作用以产生N-氧化物M2，以及吡唑并喹唑啉部分亚甲基桥的脂肪族碳原子上的羟基化作用以产生代谢物M1。定性地，在物种之间没有观察到onvansertib代谢的显著差异，并且定量地，跨物种观察到一些差异。

[0134] 使用人类肝微粒体研究了onvansertib对负责人类肝药物代谢的主要人类细胞色素P450(CYP)同种型(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)的潜在抑制能力。Onvansertib能够不同程度地抑制CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4同种型的代谢活性，其中50％抑制浓度(IC_{50})值范围为20μM至66μM(表1)。未检测到对CYP1A2的显著抑制作用。考虑到该化合物在小鼠体内达到显著抗肿瘤活性的相关浓度约为1μM，认为onvansertib表现出临床相关的代谢药物-药物相互作用的可能性较低。在表1中，IC_{50}示出为平均值±SEM(平均值的标准误差)。

[0135] 表1:ONVANSERTIB对人类肝细胞色素P450S的平均抑制剂效力的总结

[0136]

P450酶	酶响应	IC_{50}(μM)
CYP1A2	他克林(Tacrine)1-羟基化	>100
CYP2C8	紫杉醇6-羟基化	20.2±1.6
CYP2C9	双氯芬酸4-羟基化	20.4±3.2
CYP2C19	美芬妥因(Mephenytoin)4-羟基化	36.9±15.7
CYP2D6	丁呋洛尔(Bufuralol)1-羟基化	26.8±5.4
CYP3A4	睾酮6β-羟基化	52.7±9.8
CYP3A4	咪达唑仑(Midazolam)1'-羟基化	66.2±4.0

[0137] 迄今为止，在美国的一个研究中心完成了一项在患有晚期/转移性实体肿瘤成年患者中的onvansertib的1期安全性研究。进行了每3周(即，21日治疗周期)连续5日口服onvansertib的第一周期剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)。已经确定了onvansertib的安全性谱，以确定onvansertib在血浆中的药代动力学(PK)(MTD)，并记录任何抗肿瘤活性。在一项研究中，总共纳入了21名患者，并且19名患者接受了治疗。前3个剂量水平(6mg/m^2/日、12mg/m^2/日和24mg/m^2/日的剂量)未发生DLT。在随后的剂量水平(48mg/m^2/日的剂量)，3名患者中有2名发生DLT。研究了36mg/m^2/日的中间剂量水平。在中等剂量水平，治疗了4名患者，并且观察到2名DLT。在进一步的队列扩大后，确定MTD为24mg/m^2/日。观

察到的最佳的治疗响应是稳定的疾病(SD),这发生在16名可评估的患者中的5名。该研究确定血小板减少和中性粒细胞减少为主要毒性。这与onvansertib的预期的作用机制和来自临床前研究的结果一致。这些血液学毒性是可逆的,通常在3周内恢复。用onvansertib作为单一剂治疗未出现其他临床相关安全性发现。未观察到其他机制相关的、可能预期的事件,诸如胃肠道紊乱、粘膜炎和脱发,证实在该时间表下,骨髓是onvansertib在人类中最敏感的靶点。

[0138] 如本文所公开的,使用MTDP抑制剂(包括紫杉醇)和PLK1抑制剂(包括onvansertib)的组合疗法预期导致针对癌症(例如,前列腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌、肝内胆管癌、胃癌、尿路上皮癌、小细胞肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、胆管癌、卵巢癌或其组合)的显著增强的效力,从而导致肿瘤消退和改善的癌症存活。通过组合产生的肿瘤消退和癌症存活率/持续时间可以令人惊讶地是协同的(即,超出加性,优于单独由MTDP抑制剂和PLK1抑制剂引起的累积抗肿瘤效力)。例如,如本文描述的,onvansertib与紫杉醇的组合在化疗抗性卵巢癌的体外和体内模型中显示出协同作用。在三阴性乳腺癌模型中,用onvansertib和紫杉醇的治疗令人惊讶地是协同的。此外,令人惊讶的是,当组合在一起时,与用于获得相同抑制的单一剂相比,获得完全细胞抑制的PLK1抑制剂的浓度显著更低。

[0139] 本文提供的包括用于治疗受试者(例如,罹患癌症的人类患者)中癌症的方法、组合物和药盒。方法包括以足以抑制或减少癌症进展的方式向患者施用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂。例如,MTDP抑制剂和PLK1抑制剂可以同时、单独或顺序向患有癌症的受试者施用。预期使用onvansertib和MTDP抑制剂的组合治疗对于各种癌症治疗,包括对前列腺癌和肺癌(例如,神经内分泌前列腺癌)的治疗,比使用另一种PLK抑制剂BI2536和MTDP的组合治疗显著更有效。

[0140] 在一些实施方案中,对癌症进展的抑制或减少不仅仅是加性的,而是增强的或协同的(即,抑制大于由单独的MTDP抑制剂加单独的PLK1抑制剂引起的对进展的组合抑制)。在不同的实施方案中,本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的任何组合的增强或协同的效力或抑制可以不同。在一些实施方案中,本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的任何组合的增强或协同的效力或抑制比由单独的MTDP抑制剂加单独的PLK1抑制剂引起的对进展的组合抑制高以下、高约以下、高至少以下、高至少约以下、高至多以下或高至多约以下:5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%、300%或这些值中的任何两个之间的数字或范围。

[0141] PLK1抑制剂(例如,onvansertib)与MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)的摩尔比可以是,例如,约1:200、1:100、1:90、1:80、1:70、1:60、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:1、10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、100:1、1000:1、2000:1或5000:1或这些值中的任何两个之间的数字或范围。在一些实施方案中,由MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的组合引起的对癌症进展的增强或协同的效力或抑制比由单独的MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)加单独的PLK1抑制剂(例如,onvansertib)引起的对进展的组合抑制高以下、高约以下、高至少以下、高至少约以下、高至多以下或高至多约以下:20%、30%、40%、50%、60%、

70％、80％、90％、100％、110％、120％、130％、140％、150％、160％、170％、180％、190％、200％、250％、300％或这些值中的任何两个之间的数字或范围。例如,MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合可以引起50％、60％、70％、80％、90％或更多的对癌症进展的抑制(癌细胞存活力为50％、40％、30％、20％、10％或更少),而在相同条件下,单独的MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)加单独的PLK1抑制剂的组合抑制可以是10％、20％、25％、30％或更少的对癌症进展的抑制(癌细胞存活力为90％、80％、75％、70％或更多)。因此,由MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的组合引起的癌症进展的增强或协同的效力或抑制比由单独的MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)加上单独的PLK1抑制剂引起的进展的组合抑制高例如50％、60％、70％、80％、90％、100％或更多。在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇并且PLK1抑制剂是onvansertib。

[0142] 本文公开的方法可以对各种癌症有效,例如,乳腺癌;胰腺癌;胃癌;胃食管癌;食道癌;肺癌;前列腺癌;宫颈癌;结肠直肠癌;甲状腺癌;膀胱癌;头颈癌;脑和中枢神经系统癌症;肝癌;胆囊癌;胆管癌;卵巢癌;阴道癌;结肠直肠癌;肾癌;子宫内膜癌;皮肤癌;睾丸癌;胸腺癌;未指明的癌症;腺癌;白血病;淋巴瘤;肉瘤;其他肿瘤性恶性肿瘤或其组合。

[0143] 如本文描述的,患者在用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的治疗之后可以实现完全响应或部分响应。在一些实施方案中,患者实现完全响应。在一些实施方案中,患者实现部分响应。在一些实施方案中,患者对用一种或更多种MTDP抑制剂(不用PLK1抑制剂)的治疗没有响应。在一些实施方案中,患者对用单独的MTDP抑制剂的治疗没有响应。

[0144] MTDP抑制剂和PLK1抑制剂可以以被认为有效治疗癌症的任何方式向患者施用。MTDP抑制剂可以与PLK1抑制剂一起施用,或者与PLK1抑制剂单独施用。当单独施用时,MTDP抑制剂可以在PLK1抑制剂之前或之后施用,或者在不同的施用周期中施用。

[0145] MTDP抑制剂和PLK1抑制剂各自可以按任何时间表施用,例如每日或每周一次或多次;每周一次、两次、三次、四次、五次、六次或七次(每日);持续一周或多于一周;等。PLK1抑制剂(例如,onvansertib)可以,例如,经口服施用。MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)可以,例如,通过经静脉内输注(例如,超过约30分钟)施用。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)是或是仅在周期期间连续14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28日每日施用至受试者,例如,在该周期的连续前14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27或28日;并且MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)是或是仅在施用onvansertib的每一周中向患者施用一次。周期的长度可以是,例如21-28日。在一些实施方案中,PLK1抑制剂在一个28日周期期间的连续前21日每日施用至患者,并且在该28日周期中的前3周每周一次向患者施用MTDP抑制剂。在一些实施方案中,在该28日周期的最后7日中,既不向患者施用PLK1抑制剂也不向患者施用MTDP抑制剂。患者可以经历一个或更多个治疗/施用的周期,例如至少两个治疗/施用的周期。MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的施用时间表在每个治疗/施用的周期中可以相同或不同。

[0146] MTDP抑制剂可以以任何合适的剂量施用至患者,例如,约、至少或至多以下的剂量:5mg/m^2、10mg/m^2、15mg/m^2、20mg/m^2、25mg/m^2、30mg/m^2、35mg/m^2、40mg/m^2、45mg/m^2、50mg/m^2、55mg/m^2、60mg/m^2、65mg/m^2、70mg/m^2、75mg/m^2、80mg/m^2、85mg/m^2、90mg/m^2、95mg/m^2、100mg/m^2、105mg/m^2、110mg/m^2、115mg/m^2、120mg/m^2、125mg/m^2、130mg/m^2、135mg/m^2、140mg/m^2、145mg/m^2、150mg/m^2、155mg/m^2、160mg/m^2、165mg/m^2、170mg/m^2、175mg/m^2、180mg/m^2、

185mg/m^2、190mg/m^2、195mg/m^2、200mg/m^2、205mg/m^2、210mg/m^2、215mg/m^2、220mg/m^2、225mg/m^2、230mg/m^2、235mg/m^2、240mg/m^2、245mg/m^2、250mg/m^2、255mg/m^2、260mg/m^2、265mg/m^2、270mg/m^2、275mg/m^2、280mg/m^2、285mg/m^2,或这些值中任何两个之间的数字。基于体重的剂量单位(mg/kg)可以使用换算表诸如体表面积(BSA)换算表换算为另一个单位(例如,mg/m^2),如本领域技术人员将理解的。在一些实施方案中,MTDP抑制剂是紫杉醇,其以约、至少或至多以下的剂量施用:38mg/m^2、39mg/m^2、40mg/m^2、41mg/m^2、42mg/m^2、43mg/m^2、44mg/m^2、45mg/m^2、46mg/m^2、47mg/m^2、48mg/m^2、49mg/m^2、50mg/m^2、51mg/m^2、52mg/m^2、53mg/m^2、54mg/m^2、55mg/m^2、56mg/m^2、57mg/m^2、58mg/m^2、59mg/m^2、60mg/m^2、61mg/m^2、62mg/m^2、63mg/m^2、64mg/m^2、65mg/m^2、66mg/m^2、67mg/m^2、68mg/m^2、69mg/m^2、70mg/m^2、71mg/m^2、72mg/m^2、73mg/m^2、74mg/m^2、75mg/m^2、76mg/m^2、77mg/m^2、78mg/m^2、79mg/m^2、80mg/m^2、81mg/m^2、82mg/m^2、83mg/m^2、84mg/m^2、88mg/m^2、86mg/m^2、87mg/m^2、88mg/m^2、89mg/m^2、90mg/m^2,或这些值中任何两个之间的数字。

[0147] MTDP抑制剂可以每周一次或每周两次施用至患者。在一些实施方案中,MTDP抑制剂以14-28日每日施用的周期施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂在14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日或30日的周期中施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂在周期的3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂在第1日、第2日、第3日、第4日、第5日、第6日、第7日、第8日、第9日、第10日、第11日、第12日、第13日、第14日、第15日、第16日、第17日、第18日、第19日、第20日、第21日、第22日、第23日、第24日、第25日、第26日、第27日、第28日、第29日和/或第30日施用。在一些实施方案中,MTDP抑制剂在第1日、第2日、第3日、第4日、第5日、第6日、第7日、第8日、第9日、第10日、第11日、第12日、第13日、第14日、第15日、第16日、第17日、第18日、第19日、第20日、第21日、第22日、第23日、第24日、第25日、第26日、第27日、第28日、第29日和/或第30日不施用。例如,紫杉醇可以以5、6、7、8、9或10日的周期施用。紫杉醇可以在每周中或在施用周期的选定周中每周施用。在一些实施方案中,紫杉醇在28日的周期施用,其中每周施用持续三周(例如,在第1、8和15日),并且在周期的其余日(包括第16-28日)不施用。

[0148] 相似地,现在已知或后来发现的任何PLK1抑制剂都可以用于这些方法,包括对PLK1是选择性的PLK1抑制剂,以及也抑制其他蛋白活性的PLK1抑制剂。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是二氢蝶啶酮、吡啶并嘧啶、氨基嘧啶、取代的噻唑啉酮、蝶啶衍生物、二氢咪唑并[1,5-f]蝶啶、间位取代的噻唑啉酮、苄基苯乙烯基砜类似物、二苯乙烯衍生物或其组合。在这些实施方案中的一些中,PLK1抑制剂是onvansertib、BI2536、Volasertib(BI 6727)、GSK461364、AZD1775、CYC140、HMN-176、HMN-214、rigosertib(ON-01910)、MLN0905、TKM-080301、TAK-960或Ro3280。

[0149] 在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib。在这些实施方案中,onvansertib以任何适当的剂量施用至患者,例如,小于12mg/m^2,小于或等于24mg/m^2,或大于24mg/m^2的剂量。在一些实施方案中,每日向患者施用onvansertib。在一些实施方案中,以5-14日每日施用onvansertib、2-16日不施用onvansertib的周期施用onvansertib。例如,在一些实施方案中,在周期中连续21日每日施用onvansertib,然后持续7日不施用onvansertib。在一些实施方案中,用onvansertib和MTDP抑制剂的组合治疗可以以与onvansertib或MTDP抑制

剂的单一治疗相同的剂量施用。

[0150] 如本领域技术人员可以理解的,MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的共施用的量以及共施用的时间可以取决于被治疗受试者的类型(物种、性别、年龄、体重等)和状况以及被治疗的疾病或状况的严重程度。MTDP抑制剂和PLK1抑制剂可以配制成单一药物组合物或两种单独的药物组合物。活性成分也可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别包埋在羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊中,包埋在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗滴乳液中。

[0151] 本文公开的方法、组合物、药盒和系统可以应用至不同类型的受试者。例如,受试者可以是接受癌症治疗的受试者、处于癌症缓解中的受试者、已经接受一种或更多种癌症治疗的受试者或被怀疑患有癌症的受试者。受试者可以患有I期癌症、II期癌症、III期癌症和/或IV期癌症。癌症可以是头颈癌、非小细胞肺癌、肝内胆管癌、胃癌、尿路上皮癌、小细胞肺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、胆管癌、肝癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合。癌症可以是不可切除的局部晚期或转移性疾病。方法还可以包括向受试者施用另外的治疗性干预。另外的治疗性干预可以包括不同于施用PLK1抑制剂和MTDP抑制剂的治疗性干预,诸如抗体、过继性T细胞疗法、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、抗体-药物缀合物、细胞因子疗法、癌症疫苗、检查点抑制剂、放射疗法、手术、化学治疗剂或其任何组合。治疗干预可以在治疗的任何时间施用,例如在受试者患有早期癌症的时间。该治疗性干预可以比在稍后时间向受试者施用治疗性干预更有效。不受任何特定理论的束缚,据信PLK1抑制剂(例如,onvansertib)可以使细胞(例如,癌细胞)对MTDP抑制剂治疗敏感以实现有效的癌症治疗。

[0152] 剂量和药代动力学

[0153] 本公开内容的治疗可以包括在一个或更多个治疗周期中持续期望的持续时间施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib),以及施用MTDP抑制剂。

[0154] MTDP抑制剂的每日或每周施用(例如,经静脉内施用)可以为以下或为约以下:0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.15mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、1mg、5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg,或这些值中的任何两个之间的数量或范围。在受试者的治疗期间,可以调整(例如,随范围增加或减少)MTDP抑制剂的日剂量或周剂量。MTDP抑制剂的每日或每周施用可以在不同日或在不同周期间以不同的量施用。例如,治疗可以包括在第1周期间以0.1mg至20mg、在第2周期间以0.25mg至50mg、在第3周期间以0.5mg至100mg、在第4周期间以1mg至200mg、以及在第5周及以后以2mg至400mg每日或每周施用MTDP抑制剂。例如,治疗可以包括在第1日以0.1mg至100mg、在第2日以0.2mg至200mg、在第3日以0.4mg至400mg、和在第4日及以后以0.4mg至400mg或0.6mg至600mg每日或每周施用MTDP抑制剂。例如,MTDP抑制剂是紫杉醇,并且以约以下的日或周剂量施用:0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.15mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg或这些值的任何两个之间的数量或范围。

[0155] 在一些实施方案中,MTDP抑制剂可以以约15mg/m^2至约275mg/m^2的药物/体表面积单位剂量每日或每周施用。例如,MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)可以以以下或以约以下施用:5mg/m^2、10mg/m^2、15mg/m^2、20mg/m^2、25mg/m^2、30mg/m^2、35mg/m^2、40mg/m^2、45mg/m^2、50mg/m^2、55mg/m^2、60mg/m^2、65mg/m^2、70mg/m^2、75mg/m^2、80mg/m^2、85mg/m^2、90mg/m^2、95mg/m^2、100mg/m^2、105mg/m^2、110mg/m^2、115mg/m^2、120mg/m^2、125mg/m^2、130mg/m^2、135mg/m^2、140mg/m^2、145mg/m^2、150mg/m^2、155mg/m^2、160mg/m^2、165mg/m^2、170mg/m^2、175mg/m^2、180mg/m^2、185mg/m^2、190mg/m^2、195mg/m^2、200mg/m^2、205mg/m^2、210mg/m^2、215mg/m^2、220mg/m^2、225mg/m^2、230mg/m^2、235mg/m^2、240mg/m^2、245mg/m^2、250mg/m^2、255mg/m^2、260mg/m^2、265mg/m^2、270mg/m^2、275mg/m^2、280mg/m^2、285mg/m^2,或者这些值中的任何两个之间的数字或范围。在一些实施方案中,MTDP抑制剂可以以以下,或约以下的药物/体表面积单位剂量每日或每周施用:38mg/m^2、39mg/m^2、40mg/m^2、41mg/m^2、42mg/m^2、43mg/m^2、44mg/m^2、45mg/m^2、46mg/m^2、47mg/m^2、48mg/m^2、49mg/m^2、50mg/m^2、51mg/m^2、52mg/m^2、53mg/m^2、54mg/m^2、55mg/m^2、56mg/m^2、57mg/m^2、58mg/m^2、59mg/m^2、60mg/m^2、61mg/m^2、62mg/m^2、63mg/m^2、64mg/m^2、65mg/m^2、66mg/m^2、67mg/m^2、68mg/m^2、69mg/m^2、70mg/m^2、71mg/m^2、72mg/m^2、73mg/m^2、74mg/m^2、75mg/m^2、76mg/m^2、77mg/m^2、78mg/m^2、79mg/m^2、80mg/m^2、81mg/m^2、82mg/m^2、83mg/m^2、84mg/m^2、88mg/m^2、86mg/m^2、87mg/m^2、88mg/m^2、89mg/m^2、90mg/m^2或者这些值中的任何两个之间的数字或范围。

[0156] 治疗/施用的每个周期可以具有各种长度,例如,至少14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日或更多。在一些实施方案中,MTDP抑制剂在28日周期中持续三周每日、每半周或每周施用。在示例性实施方案中,MTDP抑制剂施用持续1至10个周期,例如1至9个周期、1至8个周期、1至7个周期、1至6个周期、1至5个周期、1至4个周期、1至3个周期、1至2个周期或1个周期。MTDP抑制剂(和/或一种或更多种化疗剂)的施用可以是每日或每周和/或在施用之间有一个或更多个中断。中断可以是,例如,1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日或更多。在一些实施方案中,中断可以是6日和/或13日。在一些实施方案中,可以在受试者的治疗期间调整(例如,随着范围增加或减少)MTDP抑制剂的日或周剂量。MTDP抑制剂的每日或每周施用可以在不同日或在不同周期间以不同的量施用。例如,治疗可以包括在第1日以80mg/m^2、在第8日以64mg/m^2和在第15日以48mg/m^2每周施用MTDP抑制剂。例如,治疗可以包括在第1周期间以0.1mg至20mg、在第2周期间以0.25mg至50mg、在第3周期间以0.5mg至100mg、在第4周期间以1mg至200mg、以及在第5周及以后以2mg至400mg每日或每周施用MTDP抑制剂。例如,治疗可以包括在第1日以0.1mg至100mg、在第2日以0.2mg至200mg、在第3日以0.4mg至400mg、和在第4日及以后以0.4mg至400mg或0.6mg至600mg每日或每周施用MTDP抑制剂。例如,MTDP抑制剂可以以约以下的剂量每日或每周施用:0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.15mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、0.4mg、0.45mg、0.5mg、0.55mg、0.6mg、0.65mg、0.7mg、0.75mg、0.8mg、0.85mg、0.9mg、0.95mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、或这些值的任何两个之间的数量或范围。在一些实施方案中,MTDP抑制剂的日剂量或周剂量可以是以下或是约以下:0.005mg/m^2、0.01mg/m^2、0.05mg/m^2、0.1mg/m^2、0.15mg/m^2、0.2mg/m^2、0.25mg/m^2、0.3mg/m^2、0.35mg/m^2、0.4mg/m^2、0.45mg/m^2、0.5mg/m^2、0.55mg/m^2、0.6mg/m^2、0.65mg/m^2、0.7mg/m^2、0.75mg/m^2、0.8mg/m^2、0.85mg/m^2、0.9mg/m^2、0.95mg/m^2、1mg/m^2、2mg/m^2、3mg/m^2、4mg/m^2、5mg/m^2、6mg/m^2、7mg/m^2、8mg/m^2、9mg/m^2、10mg/m^2,或这些值中任何两个之间的数字

或范围。在一些实施方案中,在施用MTDP抑制剂之前,向患者施用有效剂量的皮质类固醇(例如,地塞米松)、苯海拉明和/或H2拮抗剂(例如,西咪替丁或法莫替丁)。

[0157] 当MTDP抑制剂单独施用或与PLK1抑制剂组合施用时,受试者的血液中MTDP抑制剂的最大浓度(C_{max})(在治疗期间或治疗之后)可以为约1pg/mL(皮克/mL)至约10μg/mL(微克/mL)。例如,当MTDP抑制剂单独施用或与PLK1抑制剂组合施用时,受试者的血液中MTDP抑制剂的C_{max}可以是以下或是约以下:1pg/mL、5pg/mL、10pg/mL、20pg/mL、30pg/mL、40pg/mL、50pg/mL、60pg/mL、70pg/mL、80pg/mL、90pg/mL、100pg/mL、150pg/mL、200pg/mL、250pg/mL、300pg/mL、350pg/mL、400pg/mL、450pg/mL、500pg/mL、1000pg/mL、5000pg/mL、10000pg/mL、50000pg/mL、100000pg/mL(0.1μg/mL)、0.2μg/mL、0.3μg/mL、0.4μg/mL、0.5μg/mL、0.6μg/mL、0.7μg/mL、0.8μg/mL、0.9μg/mL、1μg/mL、1.1μg/mL、1.2μg/mL、1.3μg/mL、1.4μg/mL、1.5μg/mL、1.6μg/mL、1.7μg/mL、1.8μg/mL、1.9μg/mL、2μg/mL、2.1μg/mL、2.2μg/mL、2.3μg/mL、2.4μg/mL、2.5μg/mL、2.6μg/mL、2.7μg/mL、2.8μg/mL、2.9μg/mL、3μg/mL、3.1μg/mL、3.2μg/mL、3.3μg/mL、3.4μg/mL、3.5μg/mL、3.6μg/mL、3.7μg/mL、3.8μg/mL、3.9μg/mL、4μg/mL、4.1μg/mL、4.2μg/mL、4.3μg/mL、4.4μg/mL、4.5μg/mL、4.6μg/mL、4.7μg/mL、4.8μg/mL、4.9μg/mL、5μg/mL、5.1μg/mL、5.2μg/mL、5.3μg/mL、5.4μg/mL、5.5μg/mL、5.6μg/mL、5.7μg/mL、5.8μg/mL、5.9μg/mL、6μg/mL、6.1μg/mL、6.2μg/mL、6.3μg/mL、6.4μg/mL、6.5μg/mL、6.6μg/mL、6.7μg/mL、6.8μg/mL、6.9μg/mL、7μg/mL、7.1μg/mL、7.2μg/mL、7.3μg/mL、7.4μg/mL、7.5μg/mL、7.6μg/mL、7.7μg/mL、7.8μg/mL、7.9μg/mL、8μg/mL、8.1μg/mL、8.2μg/mL、8.3μg/mL、8.4μg/mL、8.5μg/mL、8.6μg/mL、8.7μg/mL、8.8μg/mL、8.9μg/mL、9μg/mL、9.1μg/mL、9.2μg/mL、9.3μg/mL、9.4μg/mL、9.5μg/mL、9.6μg/mL、9.7μg/mL、9.8μg/mL、9.9μg/mL、10μg/mL,这些值中任何两个之间的范围,或1pg/mL至10μg/mL之间的任何值。

[0158] 本公开内容的治疗可以包括在一个或更多个周期中施用PLK1抑制剂(onvansertib)持续期望的持续时间。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)施用持续1至10个周期,例如1至9个周期、1至8个周期、1至7个周期、1至6个周期、1至5个周期、1至4个周期、1至3个周期、1至2个周期或1个周期。每个治疗周期可以具有各种长度,例如,至少14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日或更多。

[0159] PLK抑制剂(和/或一种或更多种化学治疗剂)的施用可以是每日一次或在施用的日之间有一个或更多个中断。中断可以是,例如,1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日或更多。在向患者施用PLK1抑制剂(和/或一种或更多种化学治疗剂)的当日,施用可以是一次、两次、三次、四次或更多次。施用可以是,例如,每两日、每三日、每四日、每五日、每六日或每七日一次。所需持续时间的长度可以变化,例如1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日或更多日。每个治疗周期可以具有各种长度,例如,至少14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日或更多。例如,治疗的单个周期可以包括在一个周期中(例如,在至少21日(例如,21至28日)的周期中)持续4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日或更多日施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)和/或一种或更多种化学治疗剂。在一些实施方案中,治

疗可以包括在一个周期(例如,至少21日(例如,21至28日)的周期)中持续至少4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日或这些值中的任何两个之间的范围施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)和/或一种或更多种化学治疗剂。在治疗的单个周期中施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)和/或一种或更多种化学治疗剂可以是连续的或具有一个或更多个间隔(例如,中断一日或两日)。在一些实施方案中,治疗包括在21至28日的周期中持续5日施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)。在一些实施方案中,每日施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)持续21日,然后中断7日。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)经由口服施用。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)在没有任何追赶剂量的情况下施用。

[0160] 在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)在28日的周期期间的20日(例如,第1-10日和第15-24日)向有相应需要的受试者施用。20日可以是例如连续每日施用持续10日(例如,第1-10日)和另一连续每日施用持续10日(例如,第15-24日),或连续每日施用4组,每组5日(例如,第1-5日、第8-12日、第15-19日和第22-26日)。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)在28日的周期期间的21日(例如,第1-21日)向有相应需要的受试者施用。在一些实施方案中,例如当患者被鉴定为对PLK1抑制剂(例如,onvansertib)具有低耐受性时,在28日周期期间的10日(例如,第1-5日和第15-19日)向有相应需要的受试者施用PLK1抑制剂。这10日可以是例如连续每日施用持续10日(例如,第1-10日)或两次连续每日施用各自持续五日(例如,第1-5日和第15-19日)。在一些实施方案中,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)在整个周期中每日(例如,在28日的周期中每日施用持续28日)向有相应需要的受试者施用。取决于受试者中对癌症进展抑制/逆转的需要,受试者可以接受一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个周期的治疗。对于组合治疗,MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的施用周期、给药时间表和/或剂量的量可以相同或不同。对于组合治疗,MTDP抑制剂的施用周期、给药方案和/或剂量的量可以根据PLK1抑制剂的施用周期、给药时间表和/或剂量的量进行调整。例如,MTDP抑制剂(例如,紫杉醇)可以在一个28日周期中施用三次(例如,在第1、8和15日的日剂量),这对应于用于施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的一个28日周期。

[0161] 治疗可以包括以6mg/m^2-90 mg/m^2药物/体表面积或以约6mg/m^2-90 mg/m^2药物/体表面积施用PLK1抑制剂(例如,onvansertib),例如,作为日剂量。例如,治疗可以包括每日施用以下,或约以下的PLK1抑制剂(例如,onvansertib):6mg/m^2、8mg/m^2、10mg/m^2、12mg/m^2、14mg/m^2、16mg/m^2、18mg/m^2、20mg/m^2、23mg/m^2、27mg/m^2、30mg/m^2、35mg/m^2、40mg/m^2、45mg/m^2、50mg/m^2、55mg/m^2、60mg/m^2、65mg/m^2、70mg/m^2、80mg/m^2、85mg/m^2、90mg/m^2,这些值中的任何两个之间的数字或范围,或8mg/m^2-90 mg/m^2之间的任何值。在一些实施方案中,对于受试者,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的日剂量可以在治疗期间或治疗的单个周期(例如,第一周期、第二周期、第三周期和后续周期)期间进行调整(例如,对范围的增加或减少)。在一些实施方案中,PLK抑制剂(例如,onvansertib)以12mg/m^2在28日周期期间的20日(例如,第1-10日和第15-24日)施用。在一些实施方案中,PLK抑制剂(例如,onvansertib)以15mg/m^2在28日周期期间的10日(例如,第1-5日和第15-19日)施用。在一些实施方案中,PLK抑制剂(例如,onvansertib)以8mg/m^2或10mg/m^2在28日的周期期间的每日(例如,第11-28日)施用。在一些实施方案中,对于受试者,PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的日剂量可以在治疗期间

或治疗的单个周期(例如,第一周期、第二周期、第三周期和后续周期)期间进行调整(例如,对范围的增加或减少)。

[0162] 当PLK1抑制剂单独施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中的PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的最大浓度(C_{max})(在治疗期间或治疗之后)可以为约100nmol/L至约1500nmol/L。例如,当PLK1抑制剂单独施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中的PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的C_{max}可以是,或是约100nmol/L、200nmol/L、300nmol/L、400nmol/L、500nmol/L、600nmol/L、700nmol/L、800nmol/L、900nmol/L、1000nmol/L、1100nmol/L、1200nmol/L、1300nmol/L、1400nmol/L、1500nmol/L,这些值中的任何两个之间的范围或200nmol/L至1500nmol/L之间的任何值。

[0163] 当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的浓度随时间变化的图的曲线下面积(AUC)(例如,在施用之后前24小时的AUC_{0-24})可以是约1000nmol/L·h至约400000nmol/L·h。例如,当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的浓度随时间变化的图的AUC(例如,在施用之后前24小时的AUC_{0-24})可以是以下或是约以下:1000nmol/L·h、5000nmol/L·h、10000nmol/L·h、15000nmol/L·h、20000nmol/L·h、25000nmol/L·h、30000nmol/L·h、35000nmol/L·h、40000nmol/L·h、这些值中的任何两个之间的范围或1000nmol/L·h和400000nmol/L·h之间的任何值。

[0164] 当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,达到受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的最大浓度的时间(T_{max})可以是约1小时至约5小时。例如,当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,达到受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的最大浓度的时间(T_{max})可以是以下或是约以下:1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、这些值中的任何两个之间的范围或在1小时和5小时之间的任何值。

[0165] 当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的消除半衰期($T_{1/2}$)可以是约10小时至约60小时。例如,当PLK1抑制剂单独地施用或与MTDP抑制剂组合施用时,受试者的血液中PLK1抑制剂(例如,onvansertib)的消除半衰期($T_{1/2}$)可以是以下或是约以下:10小时、15小时、20小时、25小时、30小时、35小时、40小时、45小时、50小时、55小时、60小时、这些值中的任何两个之间的范围或10小时和60小时之间的任何值。

[0166] 施用一个或更多个剂量周期的MTDP抑制剂与一个或更多个剂量周期的PLK1抑制剂组合的患者可表现出非常耐受的AE,包括在一些情况下检测不到的明确AE或明确SAE。一个显著但不太可能的结果是发现患者没有可能或甚至可能的AE或SAE。在一些实施方案中,用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合疗法治疗可以导致显著的治疗效果。高于来自体外或计算机预测的治疗效果的治疗效果指示令人惊讶的结果。低于来自体外或计算机预测的治疗剂量的治疗剂量指示令人惊讶的结果。预期联合治疗可以减轻患者的疾病进展。一个高度阳性结果是发现联合疗法可以导致稳定的疾病。显著但不太可能的结果是发现癌症的完全响应或完全缓解,无进展生存期或总生存率超过体外或计算机分析的预测值,或没有任何可测量的病灶,没有任何靶病灶,或没有任何恶性淋巴结。

[0167] 另外的癌症治疗剂或疗法

[0168] 本文公开的方法、组合物和药盒可以用于治疗癌症,例如前列腺癌。在一些实施方案中,用于治疗癌症的方法包括向有相应需要的受试者(例如,患者)施用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂(例如,onvansertib)。方法可以包括施用治疗有效量的MTDP抑制剂和治疗有效量的PLK1抑制剂。该治疗可以包括施用至少一种另外的癌症治疗剂或癌症疗法。该治疗可以包括施用治疗有效量的至少一种另外的癌症治疗剂或癌症疗法。MTDP抑制剂和癌症治疗剂或癌症疗法可以例如同时或顺序共施用。PLK1抑制剂(例如,onvansertib)和癌症治疗剂或癌症疗法可以例如同时或顺序共施用。

[0169] 用于预测/确定癌症治疗效力和状态的方法

[0170] 本文还公开的包括用于预测/确定本公开内容的癌症组合治疗的临床结果、监测组合治疗、预测/确定受试者对组合治疗的响应性、确定受试者中癌症的状态以及改善组合治疗结果的方法、组合物、药盒和系统。方法、组合物、药盒和系统可以用于指导组合治疗、提供组合治疗建议、减少或避免对患者不必要的无效组合治疗。可以分析ctDNA以预测/确定使用本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合进行癌症治疗的临床结果、监测组合治疗、预测/确定受试者对组合治疗的响应性、确定受试者中的癌症状态、改善组合治疗结果、指导组合治疗、提供组合治疗建议和/或减少或避免无效的组合治疗。可以分析ctDNA以预测/确定癌症治疗的临床结果、监测癌症治疗、预测/确定受试者对癌症治疗的响应性、确定受试者中的癌症状态、改善癌症治疗结果、指导癌症治疗、提供治疗建议和/或减少或避免无效的癌症治疗。这样的ctDNA的分析已经在PCT申请第PCT/US2021/013287号中描述,该PCT申请的内容通过引用以其整体并入本文。

[0171] 确定受试者对包括本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合治疗的响应性的方法可以包括例如分析患有癌症的受试者的循环肿瘤DNA(ctDNA),所述受试者正在经历治疗和/或已经接受组合治疗,从而确定受试者对组合治疗的响应性。在一些实施方案中,确定受试者的响应性包括确定受试者是否是治疗的响应者,受试者是否处于或将要处于CR中,或者受试者是否处于或将要处于部分缓解(PR)中。例如,分析ctDNA可以包括:在第一时间点在从受试者获得的第一样品中检测ctDNA中的变体等位基因频率,在一个或更多个另外的时间点在一个或更多个另外的样品中检测从受试者获得的ctDNA中的变体等位基因频率,并且确定第一样品和一个或更多个另外的样品中的至少一个之间ctDNA中变体等位基因频率的差异,另外的样品中的至少一个中的变体等位基因频率相对于第一样品的降低指示受试者为对癌症治疗有响应。

[0172] 在一些实施方案中,第一时间点在组合治疗之前或紧接在组合治疗之前,并且一个或更多个另外的时间点中的至少一个在组合治疗的至少一个周期结束时或之后。在一些实施方案中,组合治疗的周期是组合治疗的第一周期。在一些实施方案中,第一时间点在组合治疗的第一周期之前或紧接在组合治疗的第一周期之前,并且一个或更多个另外的时间点在组合治疗的第二周期结束时或之后。

[0173] 在一些实施方案中,组合治疗的第一周期紧接在组合治疗的第二周期之前。在一些实施方案中,方法包括如果受试者被指示为对组合治疗有响应,则继续对受试者的组合治疗。在一些实施方案中,方法包括如果受试者未被指示为对组合治疗有响应,则停止对受试者的组合治疗和/或开始对受试者的不同的组合治疗。

[0174] 本文公开的包括确定受试者癌症状态的方法,包括分析受试者的循环肿瘤DNA

(ctDNA),从而确定受试者的癌症状态。受试者可以是正在经历包括本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的当前组合治疗的受试者、已经接受本公开内容的在先组合治疗的受试者和/或处于癌症缓解中的受试者。处于癌症缓解中的受试者可以处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。

[0175] 在一些实施方案中,分析ctDNA包括检测ctDNA中的变体等位基因频率。在一些实施方案中,分析ctDNA包括:在第一时间点在第一样品中检测从受试者获得的ctDNA中的变体等位基因频率,在一个或更多个另外的时间点在一个或更多个另外的样品中检测从受试者获得的ctDNA中的变体等位基因频率,并且确定第一样品和一个或更多个另外的样品中的至少一个之间ctDNA中变体等位基因频率的差异,一个或更多个另外的样品中的变体等位基因频率相对于第一样品的增加指示受试者处于癌症复发的风险或处于癌症复发。

[0176] 在一些实施方案中,第一时间点在组合治疗之前或紧接在组合治疗之前,并且一个或更多个另外的时间点在组合治疗的至少一个周期结束时或之后。在一些实施方案中,组合治疗的周期是组合治疗的第一周期。在一些实施方案中,第一时间点在组合治疗的第一周期之前或紧接在组合治疗的第一周期之前,并且一个或更多个另外的时间点在组合治疗的第二周期结束时或之后。在一些实施方案中,组合治疗的第一周期紧接在组合治疗的第二周期之前。

[0177] 在一些实施方案中,方法包括如果受试者被指示为处于癌症复发,则开始对受试者的另外的治疗。另外的治疗可以与当前组合治疗或在先组合治疗相同或不同。

[0178] ctDNA中的变体等位基因频率可以例如通过第一样品和一个或更多个另外的样品中的每一个的ctDNA中的总突变计数来确定,或者通过第一样品和一个或更多个另外的样品中的每一个的平均变体等位基因频率来确定。在一些实施方案中,变体等位基因频率是癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合)的驱动突变的突变体等位基因频率(MAF)。在一些实施方案中,变体等位基因频率是癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合)的一个或更多个驱动突变的MAF。在一些实施方案中,$Log_2(C_1/C_0)$<MAF阈值指示ctDNA MAF降低。C_0是第一样品中的ctDNAMAF,并且C_1是另外的样品之一中的ctDNAMAF。在一些实施方案中,MAF阈值是0.01至-0.10或是约0.01至-0.10。在一些实施方案中,MAF阈值是0.06或是约0.05。在一些实施方案中,MAF阈值是0.05或是约0.05。

[0179] 在一些实施方案中,第一样品包含来自治疗前的受试者的ctDNA,并且另外的样品中的一个包含来自治疗之后的受试者的ctDNA。在一些实施方案中,驱动突变是以下75个基因中的一个中的突变:ABL1、ANKRD26、ASXL1、ATRX、BCOR、BCORL1、BRAF、BTK、CALR、CBL、CBLB、CBLC、CCND2、CDC25C、CDKN2A、CEBPA、CSF3R、CUX1、CXCR4、DCK、DDX41、DHX15、DNMT3A、ETNK1、ETV6、EZH2、FBXW7、FLT3、GATA1、GATA2、GNAS、HRAS、IDH1、IDH2、IKZF1、JAK2、JAK3、KDM6A、KIT、KMT2A、KRAS、LUC7L2、MAP2K1、MPL、MYC、MYD88、NF1、NOTCH1、NPM1、NRAS、PDGFRA、PHF6、PPM1D、PTEN、PTPN11、RAD21、RBBP6、RPS14、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SH2B3、SLC29A1、SMC1A、SMC3、SRSF2、STAG2、STAT3、TET2、TP53、U2AF1、U2AF2、WT1、XPO1和ZRSR2。在一些实施方案中,一个或更多个驱动突变中的至少一个是这75个基因中的突变。在一些实施方案中,一个或更多个驱动突变是这75个基因中的突变。

[0180] 驱动突变或一个或更多个驱动突变中的至少一个可以位于选自由以下组成的组

的基因中:TP53、ASXL1、DNMT3A、NRAS、SRSF2、TET2、SF3B1、FLT3、FLT3 ITD、IDH2、NPM1、RUNX1、CDKN2A、KRAS、STAG2、CALR、CBL、CSF3R、DDX41、GATA2、JAK2、PHF6和SETBP1。在一些实施方案中,驱动突变或一个或更多个驱动突变中的至少一个位于选自由以下组成的组的基因中:DNMT3A、TET2、NPM1、SRSF2、NRAS、CDKN2A、SF3B1、FLT3、ASXL1、SRSF2、IDH2、NRAS和SF3B1。在一些实施方案中,方法还包括确定受试者的ctDNA、PBMC和BMMC中的一个或更多个中的变体等位基因频率。

[0181] ctDNA可以使用例如聚合酶链式反应(PCR)、下一代测序(NGS)和/或液滴数字PCR(ddPCR)来分析。本文公开的样品可以来源于例如受试者的全血、受试者的血浆、受试者的血清或其组合。在一些实施方案中,ctDNA来自受试者的全血、受试者的血浆、受试者的血清或其组合。

[0182] 在一些实施方案中,方法包括在治疗之前分析受试者的ctDNA。在一些实施方案中,治疗包括一个或更多个周期,并且在治疗的每个周期之前、期间和之后分析ctDNA。治疗的每个周期可以是至少21日。在一些实施方案中,治疗的每个周期是约21日至约28日。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0183] 本文公开的包括改善癌症治疗结果的方法。该方法可以包括:在受试者经历包含本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合治疗之前,检测在第一时间点在第一样品中的从受试者获得的循环肿瘤DNA(ctDNA)中的变体等位基因频率;在所述受试者经历所述组合治疗之后,在一个或更多个另外的时间点,在一个或更多个另外的样品中检测从所述受试者获得的ctDNA中的变体等位基因频率;确定所述第一个和所述一个或更多个另外的样品中的至少一个之间的ctDNA中的变体等位基因频率的差异;以及如果受试者被指示对组合治疗有响应,则继续对受试者进行组合治疗,或者如果受试者未被指示对组合治疗有响应,则停止对受试者进行组合治疗和/或开始对受试者进行不同的癌症治疗。相对于第一样品,另外的样品中的至少一个中的变体等位基因频率中的降低指示受试者对组合治疗有响应性。

[0184] 本文还公开的包括治疗癌症的方法。方法可以包括:向有相应需要的受试者施用包括本公开内容的MTDP抑制剂和PLK1抑制剂的组合治疗;确定相对于在受试者接受组合治疗之前的第一时间点获得的受试者的第一样品中的变体等位基因频率,在受试者接受组合治疗之后的第二时间点获得的受试者的第二样品中的变体等位基因频率的降低;并且继续组合治疗。在一些实施方案中,受试者是新诊断为患有癌症的受试者,例如在组合治疗之前没有接受任何在先癌症治疗的受试者。在一些实施方案中,受试者已经接受在先癌症治疗并且处于癌症缓解中,例如受试者在接受在先组合治疗之后处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。

[0185] 第一时间点可以是例如在组合治疗之前或紧接在组合治疗之前。一个或更多个另外的时间点中的至少一个可以是例如在组合治疗的至少周期结束时或之后。在一些实施方案中,组合治疗的周期是组合治疗的第一周期。在一些实施方案中,第一时间点在组合治疗的第一周期之前或紧接在组合治疗的第一周期之前,并且一个或更多个另外的时间点在组合治疗的第二周期结束时或之后。在一些实施方案中,组合治疗的第一周期紧接在组合治疗的第二周期之前。

[0186] ctDNA中的变体等位基因频率可以例如通过第一样品和一个或更多个另外的样品

中的每一个的ctDNA中的总突变计数来确定,和/或通过第一样品和一个或更多个另外的样品中的每一个的平均变体等位基因频率来确定。在一些实施方案中,变体等位基因频率是癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合)的驱动突变的突变体等位基因频率(MAF)。在一些实施方案中,变体等位基因频率是癌症(例如,卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合)的一个或更多个驱动突变的突变体等位基因频率(MAF)。在一些实施方案中,$Log_2(C_1/C_0)$<MAF阈值指示ctDNAMAF降低。C_0是第一样品中的ctDNAMAF,并且C_1是另外的样品之一中的ctDNAMAF。在一些实施方案中,MAF阈值是-0.05。

[0187] 驱动突变可以是例如一个或更多个驱动突变之一,或至少一个中的突变,一个或更多个驱动突变是以下75个基因之一中的突变:ABL1、ANKRD26、ASXL1、ATRX、BCOR、BCORL1、BRAF、BTK、CALR、CBL、CBLB、CBLC、CCND2、CDC25C、CDKN2A、CEBPA、CSF3R、CUX1、CXCR4、DCK、DDX41、DHX15、DNMT3A、ETNK1、ETV6、EZH2、FBXW7、FLT3、GATA1、GATA2、GNAS、HRAS、IDH1、IDH2、IKZF1、JAK2、JAK3、KDM6A、KIT、KMT2A、KRAS、LUC7L2、MAP2K1、MPL、MYC、MYD88、NF1、NOTCH1、NPM1、NRAS、PDGFRA、PHF6、PPM1D、PTEN、PTPN11、RAD21、RBBP6、RPS14、RUNX1、SETBP1、SF3B1、SH2B3、SLC29A1、SMC1A、SMC3、SRSF2、STAG2、STAT3、TET2、TP53、U2AF1、U2AF2、WT1、XPO1和ZRSR2,和/或一个或更多个驱动突变是这75个基因中的突变。在一些实施方案中,驱动突变或一个或更多个驱动突变中的至少一个位于选自由以下组成的组的基因中:TP53、ASXL1、DNMT3A、NRAS、SRSF2、TET2、SF3B1、FLT3、FLT3 ITD、IDH2、NPM1、RUNX1、CDKN2A、KRAS、STAG2、CALR、CBL、CSF3R、DDX41、GATA2、JAK2、PHF6和SETBP1。在一些实施方案中,驱动突变或一个或更多个驱动突变中的至少一个位于选自由以下组成的组的基因中:DNMT3A、TET2、NPM1、SRSF2、NRAS、CDKN2A、SF3B1、FLT3、ASXL1、SRSF2、IDH2、NRAS和SF3B1。

[0188] 在一些实施方案中,方法还包括确定受试者的ctDNA、PBMC和BMMC中的一个或更多个中的变体等位基因频率。例如,ctDNA中的变体等位基因频率可以使用聚合酶链式反应(PCR)或下一代测序(NGS)来检测。在一些实施方案中,ctDNA中的变体等位基因频率使用液滴数字PCR(ddPCR)来检测。

[0189] 第一样品、一个或更多个另外的样品和第二样品中的至少一个可以来源于受试者的全血、受试者的血浆、受试者的血清或其组合。在一些实施方案中,ctDNA来自受试者的全血、受试者的血浆、受试者的血清或其组合。

[0190] 在一些实施方案中,其ctDNA被分析的受试者正在经历或将经历癌症治疗。方法可以包括在治疗之前分析受试者的ctDNA。治疗可以包括一个或更多个周期,并且在治疗的一个或更多个周期之前、期间和之后分析ctDNA。例如,可以在治疗的两个或更多个周期、治疗的三个或更多个周期或治疗的每个周期之前、期间和之后分析ctDNA。治疗的每个周期可以是至少21日,例如,21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日、28日、29日、30日或更多或这些值中的任何两个之间的范围。在一些实施方案中,治疗的每个周期是约21日至约28日。在一些实施方案中,治疗的每个周期是21日至28日。在一些实施方案中,受试者是人类。

[0191] 组合物和药盒

[0192] 本文公开的包括用于治疗癌症的组合物和药盒。药盒可以包含:PLK1抑制剂;以及提供用于将PLK1抑制剂与MTDP抑制剂共施用至受试者以治疗癌症的说明的手册。药盒可以包含MTDP抑制剂。癌症可以是例如卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌或其组合。

[0193] 在一些实施方案中,受试者患有癌症(例如,头颈癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肝内胆管癌、胃癌、尿路上皮癌、乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、胆管癌、胶质母细胞瘤、低等级神经胶质瘤、甲状腺癌、胆囊癌、卵巢癌、前列腺癌或其组合)。在一些实施方案中,说明包括用于同时共施用PLK抑制剂和MTDP抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于顺序共施用PLK抑制剂和MTDP抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于经口服施用PLK1抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于经口服施用MTDP抑制剂的说明。

[0194] 在一些实施方案中,说明包括受试者已经接受在先MTDP抑制剂治疗的说明。在一些实施方案中,说明包括受试者对用单独的MTDP抑制剂的治疗没有响应的说明。在一些实施方案中,说明包括受试者已知对MTDP抑制剂疗法具有抗性的说明。

[0195] 在一些实施方案中,说明包括受试者已经接受癌症的至少一种在先治疗的说明。在一些实施方案中,在先治疗不包括使用MTDP抑制剂、PLK抑制剂或两者。在一些实施方案中,说明包括受试者处于癌症缓解中的说明。在一些实施方案中,处于癌症缓解中的受试者处于完全缓解(CR)中或处于部分缓解(PR)中。

[0196] 说明可以包括用于以一周内至少两次的周期向受试者施用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂中的每一种的说明。在一些实施方案中,说明包括用于以一周内至少五次的周期向受试者施用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂中的每一种的说明。在一些实施方案中,说明包括用于以至少7日的周期施用MTDP抑制剂、PLK1抑制剂或两者的说明。在一些实施方案中,治疗的每个周期是至少约21日。在一些实施方案中,治疗的每个周期是约21日至约28日。在一些实施方案中,说明包括用于在周期中的至少四日施用PLK1抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于在周期中的至少一日不施用PLK1抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于每日施用MTDP抑制剂的说明。在一些实施方案中,说明包括用于施用MTDP抑制剂和PLK1抑制剂持续至少两个周期的说明。

[0197] MTDP抑制剂可以是紫杉醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PLK1抑制剂对PLK1是选择性的和/或特异性的。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是二氢蝶啶酮、吡啶并嘧啶、氨基嘧啶、取代的噻唑啉酮、蝶啶衍生物、二氢咪唑并[1,5-f]蝶啶、间位取代的噻唑啉酮、苄基苯乙烯基砜类似物、二苯乙烯衍生物或其任何组合。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib、BI2536、Volasertib(BI 6727)、GSK461364、AZD1775、CYC140、HMN-176、HMN-214、rigosertib(ON-01910)、MLN0905、TKM-080301、TAK-960或Ro3280。在一些实施方案中,PLK1抑制剂是onvansertib。

[0198] 在一些实施方案中,说明包括用于以8mg/m^2-90 mg/m^2施用PLK1抑制剂的说明。一些实施方案中,说明包括用于以0.01mg-1200mg(例如,经口服施用0.01mg-10mg的日剂量)施用MTDP抑制剂的说明。

[0199] 本文公开的方法、组合物和药盒也可以用于使癌细胞对一种或更多种MTDP抑制剂敏感。方法可以包括使癌细胞与包含PLK1抑制剂(例如,onvansertib)或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体的组合物接触,从而使癌细胞对一种或更多种MTDP抑制剂敏感。使癌细胞与组合物接触可以发生在体外、离体、体内或任何组合。在一些实施方案中,使癌细胞与组合物接触是在受试者的体内。在一些实施方案中,在细胞培养物中使癌细胞与组合物接触。受试者可以是哺乳动物,例如人类。癌细胞的敏感化可以将癌细胞对一种或更多

种MTDP抑制剂的响应性增加以下或约以下:1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或这些值中的任何两个之间的范围。癌细胞的敏感化可以将癌细胞对一种或更多种MTDP抑制剂的响应性增加至少以下或至少约以下:1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或这些值中的任何两个之间的范围。在一些实施方案中,癌细胞响应性的增加是相对于未处理的癌细胞而言的。癌细胞的敏感化可以将具有癌细胞的受试者对一种或更多种MTDP抑制剂的响应性增加以下或约以下:1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或这些值中的任何两个之间的范围。癌细胞的敏感化可以将具有癌细胞的受试者对一种或更多种MTDP抑制剂的响应性增加至少以下或至少约以下:1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或这些值中的任何两个之间的范围。在一些实施方案中,具有癌细胞的受试者的响应性的增加是相对于未用组合物治疗的受试者而言的。

[0200] 方法可以包括确定癌细胞在与PLK1抑制剂接触之后对一种或更多种MTDP抑制剂的敏感化。方法可以包括在使癌细胞与PLK1抑制剂接触同时和/或在使癌细胞与PLK1抑制剂接触之后使其与一种或更多种MTDP抑制剂接触。在一些实施方案中,使癌细胞与一种或更多种MTDP抑制剂接触发生在受试者体内。受试者可以是哺乳动物,例如人类。受试者可以是例如对单独的MTDP抑制剂没有响应或已知对单独的PARP抑制剂具有抗性的受试者。受试者可以是例如具有用一种或更多种MTDP抑制剂中的一种在先治疗的受试者。在一些实施方案中,方法包括确定受试者对一种或更多种MTDP抑制剂的响应。

[0201] 实施例

[0202] 在以下实施例中进一步详细地公开了上文讨论的实施方案中的一些方面,这些方面不以任何方式意图限制本公开内容的范围。

[0203] 实施例1

[0204] Onvansertib与紫杉醇在SCLC细胞系中协同作用

[0205] 用不同剂量的onvansertib和紫杉醇处理五种小细胞肺癌(SCLC)细胞系持续6日。使用CellTiterGlo®测定法测量细胞活力。使用SynergyFinder应用程序计算药物组合的协同作用。分别在SHP77、DMS53、DMS114、H1417和H69细胞系中测试了对于每种细胞系的Bliss独立性协同性评分。正Bliss独立性协同性评分指示了onvansertib和紫杉醇在给定浓度的协同作用。在这些细胞系中,在约25nM的ovansertib浓度,在宽范围的紫杉醇浓度(约0.03nM-500nM)内观察到强协同的效力(如高的正协同性评分指示的)。此外,还分别在SHP77、DMS53、DMS114、H1417和H69细胞系中测试了在不存在或存在onvansertib的情况下用各种剂量的紫杉醇处理的细胞的生存力。使用药物累加作用(additivity)的Bliss独立性模型计算预期的生存力。在存在onvansertib(约25nM)的情况下,预期的生存力和观察到的生存力之间的差异指示了onvansertib和紫杉醇之间的协同作用。例如,在DMS53细胞中,对于onvansertib和紫杉醇的组合,预期的和观察到的生存力分别为约75%和约50%(即,预期25%的癌细胞抑制,而观察到50%的癌细胞抑制),这表示与由单独的紫杉醇加单独的onvansertib引起的组合抑制相比,药物组合的效力增加了约100%。总之,这些结果证明了使用紫杉醇和onvansertib的组合在抑制癌症进展中的增强或协同的效力。

[0206] 实施例2

[0207] Onvansertib与紫杉醇在TNBC细胞系中协同作用

[0208] 评估了单独的和与MTDP抑制剂多西他赛一起的PLK1抑制剂GSK461364在几种TNBC细胞模型中的活性。令人惊讶的是,当PLK1抑制剂GSK461364与MTDP抑制剂多西他赛以显著低于单剂活性所需的浓度组合时,抗肿瘤活性是显著协同的。此外,令人惊讶地发现PLK1抑制剂GSK461364加MTDP抑制剂多西他赛能够显著降低SUM149和SUM159细胞(两种经过充分研究的TNBC细胞系)的克隆形成潜力和干细胞分数。不受特定理论的束缚,据信PLK1是从由DNA损伤诱导的G2阻滞恢复期间有丝分裂进入所必需的事实。初步数据显示PLK1是基底样细胞系SUM149中的功能性关键基因。PLK1抑制和使用例如紫杉烷的化疗的协同组合可以特异性地抑制G2-M转换,诱导异常有丝分裂退出和凋亡,并消除干细胞样抗性肿瘤克隆。

[0209] 如图3中示出的,在具有p53突变的细胞系(TNBC:SUM149和SUM159;管腔(Luminal):SUM52和T47D)和野生型p53的细胞系(TNBC:SUM1315;管腔:MCF7;正常:MCF10A)中,计算紫杉醇和onvansertib的组合的组合指数(CI)。观察到的协同作用(CI<1)不依赖于TNBC与ER+/管腔分类,而是依赖于p53突变状态。这些数据表明,突变型p53乳腺癌患者可能对PLK1抑制剂onvansertib更敏感。

[0210] 检查了经由用单独的onvansertib治疗抑制PLK1或与紫杉醇组合对间充质乳腺癌SUM159的小鼠异种移植物模型的作用。总共35只小鼠随机接受口服(P.O.)媒介物加腹膜内(I.P.)媒介物(N=8),在每周的第1日和第2日口服onvansertib 120mg/Kg加腹膜内媒介物(N=9),在每周的第1日腹膜内紫杉醇10mg/Kg加口服媒介物(N=8),以及在每周的第1日和第2日口服onvansertib 120mg/Kg加在每周的第1日腹膜内紫杉醇10mg/Kg(N=10)(图4)。当与对照相比时,Onvansertib和紫杉醇展现出相似的肿瘤生长抑制(在第21日时分别为差异=-0.406和-0.337,p=0.262和0.340)。onvansertib和紫杉醇的组合显著优于单剂治疗,与单独onvansertib相比差异为-1.346,并且与单独紫杉醇相比差异为-1.414(分别为p<0.0001和p<0.0001)。

[0211] 提出在每个28日治疗周期的第1日至第21日的9mg/m^2 onvansertib的剂量和时间表,以增加暴露于onvansertib的时间并优化疗效。基于来自已完成的onvansertib 1期单剂研究的PK数据,onvansertib浓度到第7日(最后一剂onvansertib后48小时)降低至其有效水平阈值(10×IC_{50}以引起(account for)血浆蛋白结合的作用)以下,表明肿瘤在21日周期中持续14日的时间段没有暴露于onvansertib。延长的治疗中断可以使肿瘤恢复并继续生长。

[0212] 正在对患有mCRPC的患者进行更连续的onvansertib治疗方案的临床研究(NCT03414034)。在这项研究中,在21日周期中,患者用onvansertib 12mg/m^2 QD联合用阿比特龙QD治疗持续14日(第1日至第14日)(从第1日开始,并在每个周期不间断地持续)(14+7方案)。截至2020年12月4日,9名患者已经用该方案治疗,并且未报告2级或更高级别的血液学毒性。虽然已完成的onvansertib 1期单剂研究显示出,中性粒细胞减少和血小板减少是onvansertib的主要中靶毒性,但在14+7方案中用onvansertib 12mg/m^2治疗的患有mCRPC的患者没有经历中性粒细胞和血小板的减少。总之,这些数据表明延长暴露于12mg/m^2的onvansertib治疗是安全的且耐受性良好。在14+7方案中用onvansertib治疗的9名患者中,5名疗效可评价,并且3名(60%)达到主要疗效终点。在mCRPC研究中测试的替代性给

药方案中(在14日周期中,以18mg/m^2的onvansertib治疗5日,[5+9方案]),10名可评价患者中有3名(30%)达到了主要疗效终点。尽管是初步的,但这些数据表明,使用onvansertib更连续给药的方案可以提高疗效。

[0213] 已完成的onvansertib 1期单剂研究的药代动力学数据用于模拟不同给药方案中的onvansertib药物暴露。Onvansertib有效水平阈值计算为10×IC_{50}以引起血浆蛋白结合的作用。对于评估药物暴露,计算最大浓度(C_{max})、0至336小时的曲线下面积($AUC_{(0-336)}$)、平均浓度(C_{avg};计算为$AUC_{(0-336)}$/336小时)和高于10×IC_{50}的时间(表2)。在表2中,给药时间表表示在任何给定治疗周期中接受onvansertib QD的天数以及未接受onvansertib QD的天数。例如,5+9给药时间表表示在14日治疗时间表的第1日至第5日QD给药onvansertib。10×IC_{50}的onvansertib计算为32.5mg/mL,以引起血浆蛋白结合的作用。计算14日周期中高于10×IC_{50}的时间。该模拟显示,尽管在更连续的给药方案(12mg/m^2 10+4方案(在14日周期中以12mg/m^2的onvansertib治疗10日)或14+7方案)中onvansertib的C_{avg}增加,但C_{max}低于15mg/$m^2$5+9方案。此外,与以15mg/m^2治疗5日的患者相比,以12mg/m^2治疗10日的患者中在14日时间段期间超过10×IC_{50}的时间增加(分别为148小时和263小时)。因此,12mg/m^2 10+4方案可在患者中产生更深刻和持久的响应。

[0214] 表2:使用不同剂量和给药方案的模拟ONVANSERTIB药代动力学结果

[0215]

Onvansertib 剂量	给药时间表	C_{max} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	$AUC_{(0-336)}$ (ng×hr/mL)	超过 10×IC_{50} 的时间(hr)
15 mg/m^2	5+9	223	61.9	20800	148
12 mg/m^2	10+4	179	99.1	33300	263
12 mg/m^2	14+7	179	133	44600	NA

[0216] 基于来自1期剂量递增研究的药代动力学(PK)、药效学、安全性和疗效数据分析,选择了用于本研究的onvansertib剂量和时间表。onvansertib的剂量和时间表中的改变以及与紫杉醇的联合可能会改变方案的毒性。因此,本研究选择的起始剂量为9mg/m^2/日,连续21日,然后停药(off)7日(4周周期)。9mg/m^2/日的起始剂量允许在每周紫杉醇输注期间连续暴露于onvansertib。

[0217] 实施例3

[0218] 相关研究背景

[0219] 本实施例描述了用onvansertib抑制PLK1与紫杉烷组合用于治疗TNBC患者且TP53突变作为响应的生物标志物的研究。根据TCGAbioportal,TP53是乳腺癌中突变的最多的基因之一。突变的频率随乳腺癌的组织学和生化特征而变化,导管病例中比小叶病例中更常见,淋巴结阳性病例中比淋巴结阴性病例中更常见,雌激素受体(ER)阴性病例中比ER阳性病例中更常见,并且HER2阳性病例中比HER2阴性病例中更常见。如上所述,突变的发生率还取决于癌症的分子亚型,在三阴性乳腺癌(TNBC)中最常见,并且在管腔A亚型中最不常见。此外,有几个证据表明,TP53突变与患有管腔B和TNBC的患者的较短的OS相关。目前,不存在用于治疗TP53突变的乳腺癌患者的靶向治疗方法,并且患者接受标准化疗。由于TP53突变的乳腺癌是基因组不稳定的并且难以推移通过有丝分裂,因此PLK1在这些细胞中特别重要,并且因此是潜在的药物靶点。因此,阻断PLK1功能可以影响具有mutp53的癌细胞推移通过有丝分裂的能力,并且因此可以增加细胞对化疗剂诸如紫杉醇的总体敏感性。其他几个基因与基底样乳腺癌的基因组不稳定性有关,包括RB、CCND1、BIRC5、BUB1和PTEN。随着近年

来免疫肿瘤学的进展,PLK1已被探索作为癌症治疗中的免疫调节物。具有较高PLK1表达水平的癌症往往具有较低的免疫活性,诸如较低的HLA表达和减少的B细胞、NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞浸润。另一方面,升高的肿瘤免疫增加了癌细胞对PLK1抑制剂的敏感性。PLK1和肿瘤免疫之间潜在关联的主要机制可能在于癌症中异常的细胞周期和p53途径。因此,PLK1抑制和免疫疗法组合可以实现协同抗肿瘤效力。

[0220] 在研究的两个阶段期间,如果疾病可以安全地进行活检,则需要进行基线活检。对样品进行全外显子组测序(WES)以捕获(1)TP53突变以及涉及基因组不稳定性的大多数基因的突变状态,(2)细胞周期蛋白(Rb、CCND1、BIRC5、BUB1),和(3)总体突变特征。

[0221] 还对新鲜的基线活检样品进行RNA测序以评估基因表达和乳腺分子亚型。如果受试者未经历基线活检,或在该活检收集的组织被认为不适当,则对存档组织进行TP53状态检查。

[0222] 在基线、C3D1和EOT收集血液,进行循环肿瘤DNA(ctDNA)评估。除了评价从血液中提取的DNA中的基因组改变之外,还将研究发现与对来自相同受试者的组织活检进行的平行测序分析进行比较,以比较相似性和任何潜在差异。该分析旨在确定ctDNA测序是否可以是基于组织的测序的可能替代,这将是至关重要的,因为组织活检既有侵入性又昂贵。在整个治疗过程中评估ctDNA中的定量变化,以评估是否存在可能与onvansertib和紫杉醇改善的临床结果相关的基因组改变,并评估响应的生物标志物。在C1D1、C1D15和EOT收集并分析外周血单核细胞(PBMC),以评估onvansertib在改善抗肿瘤免疫方面的作用。

[0223] 实施例4

[0224] 在患有TNBC伴有不可切除的局部晚期或转移性疾病的患者中Onvansertib和紫杉醇联合治疗的临床试验

[0225] 患者选择

[0226] ≥18岁,经组织学确认患有伴有不可切除的局部晚期或转移性疾病的浸润性乳腺癌,具有0或1的东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)表现状态,并且未接受任何其他癌症疗法的患者入组,不论民族、种族和性别。伴有不可切除的局部晚期或转移性疾病的浸润性乳腺癌可以包括炎性乳腺癌和TNBC。根据ASCO/CAP 2018指南,组织学或细胞学确认的TNBC定义为雌激素受体≤10%、孕酮受体≤10%、Her-2-neu阴性(IHC为0-1+或FISH阴性)。接受了脑转移治疗,在注册前持续至少四周成像稳定并且停止类固醇治疗的患者符合条件。伴有不需要立即治疗(包括类固醇)的小的、无症状的偶发脑转移的患者也符合条件。然而,雌激素受体/孕激素受体≥1%的患者不允许同时进行内分泌治疗。此外,患者的器官功能必须为如下。

[0227] 表3:患者的器官功能

[0228]

功能	值
白细胞	≥3,000/mcL
绝对中性粒细胞计数	≥1,500/mcL
血小板	≥100,000/mcL
血红蛋白	≥9.0g/dL
总胆红素	≤1.5×机构正常值上限(ULN)
AST(SGOT)/ALT(SGPT)	≤3×机构ULN

肌酐	≤1.5ULN或肌酐清除率>50ml/分钟,通过Cockcroft-Gault方程计算

[0229] 如果患者存在以下情况则排除该患者:(1)在第一剂研究药物前21日或5个半衰期(以较短者为准)内接受过抗癌化疗或生物疗法;(2)离入组≤2周接受姑息性放射疗法;(3)在2期部分中有用于转移性疾病的>3线的化疗(在剂量递增队列中对先前的线没有限制);(4)在新辅助、辅助或转移性环境中最近一次暴露于任何基于紫杉烷的疗法后不到6个月内患有复发的或进展的疾病;(5)在治疗开始前6周内进行过大手术;(6)处于妊娠或哺乳中;(7)患有研究者认为可显著阻碍口服剂吸收的胃肠(GI)紊乱(例如,肠梗阻、活动性克罗恩病、溃疡性结肠炎、广泛的胃和小肠切除);(8)不能或不愿意吞咽研究药物;(9)患有不受控制的并发疾病,包括但不限于持续或活动性感染、临床上显著的不愈合或愈合伤口、根据纽约心脏协会(NYHA)功能分类的II级或更高的症状性充血性心力衰竭(CHF)、不稳定型心绞痛、临床上显著的心律失常、显著的肺部疾病(在静息或轻度用力时呼吸急促)、不受控制的感染或将限制对研究要求的依从性的精神疾病/社会状况;(10)已知患有病毒滴度可测量的COVID-19或人类免疫缺陷病毒(HIV)活动性感染,和/或乙型或丙型肝炎活动性感染(接受乙型肝炎病毒(HBV)免疫的患者符合条件;携带HIV且CD4+T细胞(CD4+)计数≥350细胞/μL的受试者符合条件;在入组前接受既定ART至少四周且HIV病毒载量低于400拷贝/mL的受试者符合条件;(11)患有有临床上显著的腹水或胸腔积液;(12)已知对紫杉醇超敏;(13)患有2级或更高的周围神经病变;(14)患有其他恶性肿瘤病史,除了:充分治疗的非黑素瘤皮肤癌、治愈性治疗的宫颈原位癌或治愈性治疗且无疾病证据>2年的其他实体肿瘤;(15)患有将使方案治疗变得危险或损害患者接受研究药物的能力的活动性疾病;(16)具有Fridericia校正的QT间期(QTcF)>480毫秒。QTcF计算为一式三份ECG上QTcF的算术平均值。在潜在的可纠正的QT延长原因(例如,药物治疗、低钾血症)的情况下,可在筛选期间重复一次一式三份ECG。结果可用于确定资格;(17)计划伴随使用已知可延长QT/QTc间期的药物;(18)提示尖端扭转型室性心动过速的危险因素,包括长QT综合征家族史或未纠正的低钾血症;或(19)使用或计划使用CYP3A4的强抑制剂,诸如阿扎那韦(atazanavir)、色瑞替尼(ceritinib)、克拉霉素(clarithromycin)、可比西他(cobicistat)和含可比西他的共制剂、地瑞那韦(darunavir)、艾代拉里(idelalisib)、茚地那韦(indinavir)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、洛那法尼(lonafarnib)、洛匹那韦(lopinavir)、米非司酮(mifepristone)、奈法唑酮(nefazodone)、奈非那韦(nelfinavi)、奥比他韦(ombitasvir)-帕利瑞韦(paritaprevir)-利托那韦(ritonavir)、奥比他韦-帕利瑞韦利托那韦加达沙布韦(dasabuvir)、泊沙康唑(posaconazole)、利托那韦和含利托那韦的共制剂、沙奎那韦(saquinavir)、泰利霉素(telithromycin)、图卡替尼(tucatinib)和伏立康唑(voriconazole);和/或CYP3A4的强诱导剂,诸如阿帕鲁胺(apalutamide)、卡马西平(carbamazepine)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、磷苯妥英(fosphenytoin)、芦马卡托(lumacaftor)、芦马卡托-艾伐卡托(ivacaftor)、米托坦(mitotane)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenytoin)、扑米酮(primidone)和利福平(rifampin)(利福平rifampicin)。

[0230] 治疗前标准

[0231] 对实验室测试符合以下标准的患者进行治疗:(1)绝对中性粒细胞计数>1000/mm^3;(2)血小板>100,000/mm^3;(3)总胆红素为1.5×ULN(机构);和(4)血清肌酐<1.5×ULN

(机构)或计算的肾小球滤过率(GFR)60mL/min。

[0232] Onvansertib和紫杉醇组合治疗

[0233] 在使用BOIN设计管理的1b期临床试验和使用Simon两阶段设计管理的2期临床试验中,在第1周期的第1日的72小时内符合上文治疗前标准的患者被施用onvansertib紫杉醇组合治疗,使用推荐的2期剂量(RP2D)来施用onvansertib。治疗和研究访视在+/-3日的窗口内进行。根据图1的剂量递增/递减决策图、表4的剂量递增/递减计划、表5的方案描述和表6的递增/递减规则,将患者分为3个队列,每个队列至多9名患者以每剂连续28日的周期治疗。从剂量水平0开始,在28日周期期间的前21日,患者每日施用onvansertib的口服剂量。患者还在28日周期期间的第1、8和15日以80mg/m^2的剂量经静脉内施用紫杉醇,主要研究者可以酌情降低剂量。紫杉醇的可接受形式包括nab-紫杉醇(白蛋白结合的紫杉醇)。在表4中,口服onvansertib施用每日一次,连续21日,然后停药7日,以包括28日的完整周期。在表6中,"消除"意指消除当前和更高的剂量,并防止以这些剂量治疗任何未来的患者,因为这些剂量毒性过大。当剂量被消除时,剂量被自动递减至下一个较低水平。当最低剂量被消除时,出于安全性考虑,试验停止,并且不选择任何剂量作为MTD。如果当前剂量是最低剂量并且规则指示剂量递减,则下一个患者队列以最低剂量治疗,除非DLT的数量达到消除边界,此时出于安全性考虑终止试验。如果当前剂量是最高剂量并且规则指示剂量递增,则下一个患者队列以最高剂量治疗。如果未触发任何操作(即递增、递减或消除),则以当前剂量治疗新患者。

[0234] 表4:剂量递增计划

[0235]

剂量水平	Onvansertib剂量(QD)	紫杉醇剂量
-1	9mg/m^2	80mg/m^2
0(起始剂量水平)	12mg/m^2	80mg/m^2
1	18mg/m^2	80mg/m^2

[0236] 表5:方案描述

[0237]

剂	预用药;注意事项	剂量	途径	时间表	周期长度
紫杉醇	大约 12 和 6 小时前 PO 施用地塞米松 20 mg (或 30 至 60 分钟前 12 mg IV),30 至 60 分钟前苯海拉明 50 mg IV,并且 30 至 60 分钟前西咪替丁(300 mg)或法莫替丁(20 mg) IV	80 mg/m^2	IV	每个周期的第 1、8 和 15 日各 1 次	28 日
Onvansertib	应在≥30 分钟禁食后用一大杯不加冰的清水(8 盎司)施用	根据每个分配的剂量水平	口服	每个周期,每日一次,持续 21 日	

[0238] 表6:当目标DLT率为0.3时BOIN设计的递增/递减规则

[0239]

	以当前剂量治疗的患者数量								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
如果 DLT 的数量 <=,则递增	0	0	0	0	1	1	1	1	2
如果 DLT 的数量 >=,则递减	1	1	2	2	2	3	3	3	4
如果 DLT 的数量>=, 则消除	NA	NA	3	3	4	4	5	5	5

[0240] 根据表5,在28日周期中持续21日,每24小时一次,在禁食超过30分钟后将Onvansertib整个与大约8盎司(大约240mL)无冰的水一起经口服施用至患者(每日一次,持续21日,然后停药7日)。错过的剂量可以在计划的时间后多达最多4小时施用。四小时后可

以恢复进食,并且即使在呕吐后,也不应服用“补充”剂量。在1b期期间,在C1D1(第1周期第1日)、C1D8、C1D15和C2D1的紫杉醇给药前,应在诊所施用一剂onvansertib。在所有其他日(包括所有2期),onvansertib应在每日大约相同的时间在家中或诊所中施用。

[0241] 所有患者均用皮质类固醇、苯海拉明和H2拮抗剂预治疗。在施用紫杉醇之前,患者预用药地塞米松、苯海拉明和西咪替丁或法莫替丁,如表5中描述的。紫杉醇的预用药可在onvansertib的施用后开始。紫杉醇根据机构包装插页经静脉内施用,每周一次,每4周中持续3周。使用具有不大于0.22微米的微孔膜的在线过滤器。根据DFCI政策,通过DuBois公式计算用于剂量方案的体表面积(BSA)。对于紫杉醇和onvansertib,在每个周期的第1日确定BSA。将onvansertib的剂量四舍五入至最接近的5mg。除了下文描述的之外,不得施用旨在治疗参与者恶性肿瘤的研究或商业的剂或疗法。

[0242] 1b期试验

[0243] 试验以12mg/m^2的onvansertib开始。如果观察到的剂量限制性毒性(DLT)率为≤0.236,则以下一个更高剂量水平治疗下一队列患者。如果观察到的DLT率为≥0.359,则以下一个较低剂量水平治疗下一队列患者。目标DLT率为0.3%或30%。出于剂量过量控制的目的,如果Pr(pj>0.3|数据)>0.95,则从进一步检查中消除剂量j和更高水平,其中pj=剂量水平j的真实DLT率,并且j=1,…,3。如果最低剂量被消除,则出于安全性考虑停止试验。当达到24的最大样本量或9名患者根据表6的递增/递减规则继续接受相同剂量时,试验完成。

[0244] 在第一个治疗的周期后,根据CTACE 5.0版确定具有95%置信区间的DLT。onvansertib最大耐受剂量(MTL)为9mg/m^2至18mg/m^2,表明onvansertib和紫杉醇的组合是安全且耐受性良好的,并且剂量可以是推荐的2期剂量。分开记录严重不良响应,包括3级和4级毒性。经历严重不良响应(诸如3级和4级毒性)的患者的比例不超过16%,表明onvansertib和紫杉醇的组合是安全且耐受性良好的。

[0245] RP2D通过先前指定的等渗回归并使用shiny app“BOIN”来确定。选择最接近目标毒性率的毒性率的等渗估计值作为RP2D。如果存在联系,则当等渗估计值低于目标毒性率时,选择较高剂量水平,并且当等渗估计值大于或等于目标毒性率时,选择较低剂量水平。

[0246] 还确定了onvansertib和紫杉醇组合治疗的药代动力学,包括C_{max}、AUC、血浆半衰期和血浆清除率。

[0247] 通过在不同情况下模拟10000次试验(使用可以在www.trialdesign.org获得的shiny app“BOIN”)来确定患者样本量。表7示出需要大约14-16名受试者。表7中的试验操作特征示出了,1b期试验以高概率选择了真实MTD(如果有的话),并将更多患者分配到DLT率最接近目标0.3的剂量水平。

[0248] 表7:对于不同毒性谱和试验操作特征的预期样本量

[0249]

	onvansertib 的剂量			提前停止%	预期样本量
	-1 (9 mg/m^2)	0 (12 mg/m^2)	+1 (18 mg/m^2)		
情况 1				0.02	14.8
真实 DLT 率	0.1	0.18	0.25		
选择%	2.95	21.63	75.4		
治疗的 PT%	5.7	42.8	51.5		
情况 2				0.11	16.4

[0250]

真实 DLT 率	0.11	**0.3**	0.45		
选择%	15.97	60.86	23.06		
治疗的 PT%	17.8	54.7	27.6		
情况 3				9.8	15.2
真实 DLT 率	**0.3**	0.47	0.64		
选择%	58.61	30.28	1.31		
治疗的 PT%	43.8	48.1	8.1		
情况 4				23.34	14.2
真实 DLT 率	0.4	0.47	0.64		
选择%	48.71	26.71	1.24		
治疗的 PT%	44.2	47.2	8.6		

[0251] 2期试验

[0252] 2期试验是单臂、Simon两阶段设计,利用RECIST 1.1标准来确定onvansertib-紫杉醇组合治疗的客观响应率。2期研究纳入了第1-第3线患者。将第3线设置中单独紫杉醇的客观响应率设置为10%,10%的客观响应率没有临床意义,并且针对单独紫杉醇被期望。15%的客观响应率具有临床意义,并且目标客观响应率为25%。使用Simon两阶段设计,单侧I型误差为10%,并且效力为80%,用于检测10% ORR的无效(null)和25%客观响应率的目标之间的差异。

[0253] 设计的第一阶段从13名患者开始。2名或更多响应的结果表明非无效,并继续累积至第二阶段,纳入了另外21名患者。34名患者中6名或更多的响应表明组合治疗具有值得进一步研究的临床益处(精确$\alpha=0.095$)。10%或25%的真实响应率表明研究在第一阶段后停止的概率分别为62%或13%。

[0254] 还评价了onvansertib和紫杉醇组合的安全性和耐受性。使用CTCAE v4.0按最高级别和术语总结治疗相关毒性,并以90%二项式精确置信区间报告。

[0255] 还使用RECIST 1.1标准评价了组合治疗的无进展生存期(PFS),定义为从随机化(或注册)到进展(根据RECIST 1.1)或由于任何原因导致的死亡(以较早者为准)的时间。无疾病进展的存活患者在最后一次疾病评估的日期被删失。使用Kaplan-Meier方法描述PFS和总生存期(OS),并以95%置信区间呈现。

[0256] 剂量限制性毒性(DLT)的确定

[0257] 在28日治疗的第一个周期后,从1b期测量DLT。DLT定义为可能与临床试验相关且符合以下一项或更多项标准的毒性:(1)不明确地由于潜在疾病或外来原因造成的死亡;(2)≥3级非血液学毒性,以下除外;(3)符合Hy定律的肝功能改变;(4)≥3级发热性中性粒细胞减少;(5)≥4级中性粒细胞减少或血小板减少持续>7日;和(6)≥3级血小板减少伴出血。3级非血液学毒性的例外情况包括:(1)≥3级电解质异常伴随临床症状,无论持续时间长短;(2)≥3级恶心或呕吐或腹泻<72小时,并给予足够的止吐或其他支持性护理;(3)≥3级疲劳持续<7日;或(4)≥3级电解质异常持续<72小时,无临床症状。

[0258] DLT可以导致停药,直至不良事件(AE)消退至≤1级。如果DLT在2周内未消退,则患者停止研究。如果(1)终止是由于DLT以外的原因,或(2)患者在第1周期中因DLT相关中断以外的任何原因接受少于75%的计划onvansertib剂量(21日中的16日),则患者不可评价,并且可以替换。如果研究者确定可以获得临床益处,则可以允许经历DLT且随后消退的患者继续适当减少onvansertib剂量。

[0259] 不良事件、剂量延迟和剂量调整

[0260] 根据临床试验方案及时监测和报告所有不良事件(AE),包括预期的AE、非预期的AE和SAE(表8)。使用最新版本的NCI-CTCAE 5.0版对AE的严重程度进行分级。对于每个SAE,报告了最高严重程度等级。Onvansertib相关的AE通常是可逆的,并且通常在3周内经历恢复。onvansertib相关的AE的实例可以包括骨髓抑制(例如,贫血、白细胞减少、血小板减少和中性粒细胞减少,包括发热性中性粒细胞减少)和疲劳。紫杉醇相关的AE的实例可以包括过敏反应和严重超敏反应,特征在于需要治疗的呼吸困难和低血压、血管性水肿和全身性荨麻疹;骨髓抑制(主要是中性粒细胞减少)和中性粒细胞最低点(neutrophil nadirs);和严重的传导异常。在表8中,#表示如果方案中列出的事件符合预期并且不需要加速报告,则不需要报告该事件;*表示对于入组并积极参与研究的参与者或对于在最后一次干预的30日内发生的AE,必须在得知事件后1个工作日内报告事件;并且&表示事件展现的严重程度高于方案和/或当前知情同意书中列出的预期,将被视为非预期的和可报告的。

[0261] 表8:DF/HCC可报告的不良事件(AE)

[0262]

归属	DF/HCC 可报告的不良事件(AE)				
	预期的 2 级和 3 级 AE	非预期的 2 级和 3 级 AE	预期的 4 级 AE&	非预期的 4 级 AE&	预期的或非预期的 5 级 AE
无关的,不太可能的	不需要	不需要	10 个日历日#	10 个日历日	24 小时*
可能的,很可能的,确定的	不需要	10 个日历日	10 个日历日#	10 个日历日	24 小时*

[0263] 根据临床试验方案向患者提供适当的监测和支持性护理。根据临床试验方案,毒性相关的剂量延迟可以持续最多28日。根据表9进行毒性相关剂量调整,onvansertib的最大剂量为18mg/m^2,并且紫杉醇的最大剂量为48mg/m^2。在表9中,在每个28日周期的连续21日,每日经口服给予onvansertib一次,而紫杉醇在每个28日周期的第1、8和15日经静脉内(IV)给予一次。可以根据临床试验方案允许患者内剂量递增。根据临床试验方案管理与临床试验潜在相关的毒性。例如,根据表10管理血液学毒性、非血液学毒性、肝毒性和神经病变。患者也可以根据临床试验方案停止治疗和/或研究。对于表7中的血液学毒性管理,上标“1”表示如果在给药中断的4周内血细胞计数未恢复至2级或更好,则应停止研究治疗;并且上标“2”表示对于绝对中性粒细胞计数(ANC)消退至基线等级或≤2级(≥1000/mm^3)的患者可以开始新的周期。对于表7中的非血液学毒性管理,经历不可耐受的2级事件的参与者可以根据治疗研究者的判断暂停其研究药物和/或降低剂量。对于例外情况中的3级恶心和呕吐,在研究治疗开始时不需要常规预防性止吐治疗。然而,根据当地治疗实践指南,患者应在恶心或呕吐首次发作时以及此后根据需要接受适当的止吐治疗。

[0264] 表9:剂量降低

[0265]

原始剂量水平	Onvansertib 剂量降低	紫杉醇剂量降低
-1	第 1 次降低：3 mg/m^2	第 1 次降低：64 mg/m^2
	第 2 次降低：停止 Onvansertib 治疗	第 2 次降低：48 mg/m^2
0	第 1 次降低：6 mg/m^2	第 1 次降低：64 mg/m^2
	第 2 次降低：3 mg/m^2	第 2 次降低：48 mg/m^2
	第 3 次降低：停止 Onvansertib 治疗	第 3 次降低：停止紫杉醇治疗
1	第 1 次降低：9 mg/m^2	第 1 次降低：64 mg/m^2
	第 2 次降低：6 mg/m^2	第 2 次降低：48 mg/m^2
	第 3 次降低 3 mg/m^2	第 3 次降低：停止紫杉醇治疗
	第 4 次降低：停止 Onvansertib 治疗	

[0266] 表10:毒性管理

[0267]

事件术语	CTCAE 等级	管理指南
血液学毒性管理		
贫血和血小板减少	≤2	无需调整剂量。
	≥3	停止治疗并开始下一个周期，直至恢复至≤2 级。以下一个较低剂量重新开始[1]。
中性粒细胞计数降低 *(与发热/感染无关)*	≤2	无需调整剂量[2]。
中性粒细胞计数降低 *(与发热/感染无关)*	≥3	第 1 次发生：暂停研究药物给药直至≤2 级或基线[2]。以相同剂量水平重新开始。 重复发生：暂停研究药物给药直至≤2 级或基线。降低一个剂量水平重新开始[1]。
发热性中性粒细胞减少	≥3	暂停研究药物给药直至消退。降低一个剂量水平重新开始[1]。

[0268]

非血液学毒性的管理		
	≤2	无需调整剂量。
	≥3	暂停研究药物给药。当消退至≤1 级后，重新开始给药，降低一个剂量水平。 例外情况： 未得到最佳管理的 3 级恶心、呕吐、腹泻或便秘。在这种情况下，暂停研究药物给药并开始适当的医疗管理(例如止吐药、止泻药、泻药)。如果症状在开始适当护理的 48 小时内消退至≤1 级或基线，则根据治疗研究者的判断，参与者可以以相同剂量水平重新开始给药，或者可以将剂量降低一个剂量水平。 经治疗研究者判断为非临床上显著的≥3 级实验室异常。如治疗研究者判断适当，受试者可以以相同剂量水平继续给药。 无症状实验室异常，在补充(repletion)后 48 小时内消退至≤1 级或基线。应暂停研究药物治疗，直至异常消退至≤1 级或基线。研究治疗的补充和重新开始可以发生在同一日。
肝毒性管理		
AST/ALT 升高	3 级 (>5.0-20.0×ULN)	暂停紫杉醇直至恢复至≤1 级。重新开始紫杉醇给药，降低一个剂量水平。
	4 级 (>20.0×ULN)	停止紫杉醇。
神经病变管理		
感觉异常/感觉迟钝	1-2 级可耐受	无需调整剂量。
	2 级不可耐受	暂停紫杉醇直至≤可耐受的 2 级。重新开始紫杉醇给药，降低一个剂量水平。
	3-4 级	暂停紫杉醇直至≤可耐受的 2 级。重新开始紫杉醇给药，降低一个剂量水平。

[0269] 药理学确定

[0270] 根据研究日历(表11)进行1b期和2期临床试验。根据临床试验方案进行评价。根据临床试验方案,在以下时间点收集1b期患者的药代动力学评价:C1D1(紫杉醇给药前和紫杉醇给药后1、2、3、4、8小时)、C1D8(紫杉醇给药后2小时)、C1D15(紫杉醇给药后2小时)和C2D1(紫杉醇给药前)。

[0271] 表11中使用的缩写包括AE(不良事件)、ALT(丙氨酸氨基转移酶)、AST(天冬氨酸氨基转移酶)、CBC(全血细胞计数)、CT(计算机断层扫描)、ctDNA(循环肿瘤DNA)、ECOG(东部肿瘤协作组(表现评分))、ECG(心电图)、EOT(治疗结束)、MRI(磁共振成像)、PK(药代动力学)、TNM(肿瘤、淋巴结、转移)和PBMC(外周血单核细胞)。在表11中,病史包括相关病史的记录和诊断时的TNM分期;应记录在先治疗开始和结束日期(如果不耐受,应记录原因);身体检查应包括身高(仅在筛选时)、体重、生命体征和一般身体检查;血液化学组(包括血液化学和全血细胞计数并分类(CBC with differential))包括钠、钾、氯化物、碳酸氢盐、钙、血尿素氮、肌酐、葡萄糖、白蛋白、碱性磷酸酶、总胆红素、AST、ALT(CBC和血液化学测试可以在第1、8和15日之前至多48小时进行,并且所有访视均具有±3日窗口);仅在1b期部分的第1周期第1、8和15日以及第2周期第1日期间获取用于PK分析的血液样品(C1D1样品应在给药前收集和给药后1、2、3、4和8小时收集;C1D8和C1D15样品应在给药后2小时收集;C2D1样品应在给药前收集;这仅适用于1b期);在1b期和2期的研究中,当容易获得时,在获得同意后需要进行基线活检(如果可用,研究中心应确认可以获得存档组织;EOT时的活检是可选的);应在C1D1、C3D1和EOT收集用于ctDNA评估的血液样品(收集在两个10mL Streck管中);对于疾病评估,受试者必须在开始前4周内进行胸部/腹部/骨盆成像,优选地使用CT扫描,并且必须在具有提示可能患有中枢神经系统(CNS)转移性疾病的症状的受试者中获得大脑的MRI(或大脑的对比CT扫描,如果受试者不能进行MRI);应每2个周期(±1周)(例如,C2D15)进行一次CT或MRI再分期,直至EOT,并且应该在最后一次剂onvansertib后28日(±5日)内进行EOT评估;受试者口服给予onvansertib连续21日,然后停药7日(onvansertib在第1周期的第1、8和15日以及第2周期的第1日在诊所给药,但在其他情况下在家服用);并且在C1D1、C1D15和EOT收集用于PBMC的血液在四个8mL CPT管中。

[0272] 表11:1B期和2期试验的研究日历

[0273]

评估/程序	筛选(入组前≤28日)	第1周期(28日)治疗过程(日)				第2周期及以后(28日)治疗过程(日)			治疗结束(EOT)	EDC时间点
		1	8	15	21	1	8	15		
知情同意	X									N/A
确认所有合格标准	X									N/A
病史	X								X	基线
在先治疗	X									基线
身体检查	X	X	X	X		X		X	X	基线，所有周期第1日，EOT
ECOG表现状态	X	X	X	X		X		X	X	基线，每个周期第1日，EOT
伴随用药审查	X	X	X	X		X		X	X	N/A
不良事件审查	X	X	X	X		X		X	X	基线后所有访视期间
一式三份12-导联ECG	X					X				基线和治疗期间每2个周期
临床化学	X	X	X	X		X	X	X		基线，所有周期的第1、8、15日。

[0274]

评估/程序	筛选(入组前≤28日)	第1周期(28日)治疗过程(日)				第2周期及以后(28日)治疗过程(日)			治疗结束(EOT)	EDC时间点
		1	8	15	21	1	8	15		
CBC并分类	X	X	X	X		X	X	X		基线，所有周期的第1、8、15日
用于PK评估的血液样品		X	X	X		X				N/A
活检/存档肿瘤组织	X								X	基线和EOT
用于ctDNA的血液样品		X				X			X	N/A
用于PBMC的血液样品[k]		X		X					X	N/A
疾病评估(放射影像学)	X							X	X	基线，每2个周期，EOT
Onvansertib		X	X	X		X	X	X		从第2周期开始的所有周期的第1日，EOT
紫杉醇		X	X	X		X	X	X		所有周期的第1、8、15日。

[0275] 使用实体肿瘤响应评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST)指南(1.1版)中提出的新国际标准评价疾病响应和进展。RECIST标准中使用肿瘤病灶的最大直径(一维测量)和恶性淋巴结情况下的最短直径的变化。

[0276] 对在基线时存在可测量的疾病、已经接受至少一个周期的治疗并重新评价他们疾病的患者进行靶疾病响应评价。对在基线时存在可评价病灶但不符合可测量的疾病的定义、接受至少一个周期的治疗并重新评价他们的疾病的患者进行了非靶疾病评价。

[0277] 响应评估基于病灶的存在、不存在或明确进展。患有可测量的疾病的患者的示例性响应可见于表12。在表12中,可测量的疾病可以是靶疾病。在表12中,*表示响应确认仅用于以响应为主要终点的非随机试验;并且**表示在特殊情况下,非靶病灶的明确进展可被接受为疾病进展。此外,在表12中,健康状态总体恶化、需要停止治疗且当时没有疾病进展

的客观证据的参与者应报告为“症状恶化”。即使在停止治疗后,也应尽一切努力记录客观进展。患有不可测量的疾病的患者的示例性响应可见于表13。在表13中,不可测量的疾病可以是非靶疾病。在表13中,对于非靶疾病,“非CR/非PD”优先于“稳定的疾病”,因为SD在一些试验中越来越多地用作疗效评估的终点。因此,当没有可测量的病灶时,不建议将其归入该类别。

[0278] 表12:对患有可测量的疾病的参与者的治疗发现

[0279]

靶病灶	非靶病灶	新病灶	总体响应	需要确认时的最佳总体响应

[0280]

CR	CR	否	CR	≥4周确认*
CR	非CR/非PD	否	PR	≥4周确认*
CR	未评价	否	PR	
PR	非CR/非PD/未评价	否	PR	
SD	非CR/非PD/未评价	否	SD	记录至少一次距基线≥4周*
PD	任何	是或否	PD	无在先SD、PR或CR
任何	PD**	是或否	PD	
任何	任何	是	PD	

[0281] 表13:对患有不可测量的疾病的参与者的治疗发现

[0282]

非靶病灶	新病灶	总体响应
CR	否	CR
非CR/非PD	否	非CR/非PD*
未全部评价	否	未评价
明确的PD	是或否	PD
任何	是	PD

[0283] 在至少一些先前描述的实施方案中,在实施方案中使用的一个或更多个要素可以在另一种实施方案中可互换地使用,除非这样的替换在技术上不可行。本领域技术人员将理解,在不偏离要求保护的主题的范围的情况下,可以对上文描述的方法和结构进行各种其他省略、添加和修改。所有这样的修改和改变都意图落入由所附权利要求书定义的主题的范围内。

[0284] 关于本文的大体上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用将复数翻译为单数和/或将单数翻译为复数。各种单数/复数排列可以为了清楚而在本文中明确地阐述。如本说明书和所附权利要求书中使用的,除非上下文另外清楚地指出,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“该(the)”包括复数指示物。除非另外说明,否则本文对“或”的任何提及意图包含“和/或”。

[0285] 本领域技术人员将理解,一般地,本文使用的术语,并且尤其是在所附的权利要求(例如,所附的权利要求的主体)中使用的术语,一般意指“开放式的”术语(例如,术语“包括(including)”应被理解为“包括但不限于”,术语“具有”应被理解为“至少具有”,术语“包括(include)”应被理解为“包括但不限于”等)。本领域技术人员还将理解,如果意图引入的权利要求叙述的特定数目,则这样的意图将明确地在权利要求中叙述,并且在这样的叙述不存在时,这样的意图不存在。例如,作为对理解的帮助,所附的权利要求可以包含引导性短语“至少一个”和“一个或更多个”的使用,以引入权利要求叙述。然而,这样的短语的使用不应被解释为意味着权利要求叙述通过不定冠词“一(a)”或“一(an)”的引入将含有这样引入

的权利要求叙述的任何特定的权利要求限于含有仅仅一个这样的叙述的实施方案,即使当同一权利要求包括引导性短语“一个或更多个”或“至少一个”和诸如“一(a)”或“一(an)”的不定冠词(例如,“一(a)”和/或“一(an)”应被解释为意指“至少一个”或“一个或更多个”)时;这也适用于用于引入权利要求叙述的定冠词的使用。另外,即使引入的权利要求叙述的具体数字被明确叙述,本领域技术人员将认识到,这样的叙述应被理解为意指至少叙述的数字(例如,“两个叙述”的没有其他修饰语的纯叙述,意指至少两个叙述,或者意指两个或更多个叙述)。此外,在使用与“A、B和C等中的至少一个”相似的惯例的那些情况下,一般地,这样的结构在意义上意图是本领域技术人员将理解惯例的意思(例如,“具有A、B和C中的至少一个的系统”将包括但不限于只具有A、只具有B、只具有C、具有A和B一起、具有A和C一起、具有B和C一起、和/或具有A、B和C一起等的系统)。在使用与“A、B或C等中的至少一个”相似的惯例的那些情况下,一般地,这样的结构在意义上意图是本领域技术人员将理解惯例的意思(例如,“具有A、B或C中的至少一个的系统”将包括但不限于只具有A、只具有B、只具有C、具有A和B一起、具有A和C一起、具有B和C一起、和/或具有A、B和C一起等的系统)。本领域技术人员还应理解,无论是在说明书、权利要求书还是附图中,实际上表示两个或更多个可选术语的任何转折性词语和/或短语都应被理解为考虑了包括术语中的一个、术语中的任一个或两个术语的可能性。

[0286] 此外,当本公开内容的特征或方面根据马库什组来描述时,本领域技术人员将认识到,本公开内容从而还根据马库什组的任何单独的成员或成员的子组来描述。

[0287] 如本领域技术人员将理解的,出于任何的和所有的目的,诸如在提供书面描述的方面,本文公开的所有范围还涵盖任何的和所有可能的其子范围和子范围的组合。任何列出的范围都可以很容易地被识别为充分描述并使相同的范围能被分解为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文讨论的每个范围可以容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的,所有语言,诸如“多达”、“至少”、“大于”、“小于”等包括所陈述的数字,并且指可以随后分解为如上文讨论的子范围的范围。最后,如将被本领域技术人员所理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1个-3个物品的组是指具有1个、2个或3个物品的组。类似地,具有1-5项的组是指具有1项、2项、3项、4项或5项的组,等等。

[0288] 虽然本文中公开了各个方面和实施方案,但是其他的方面和实施方案对于本领域技术人员来说将是明显的。本文公开的各个方面和实施方案是为了说明的目的而不意图是限制性的,其中真正的范围和精神通过所附权利要求书指示。

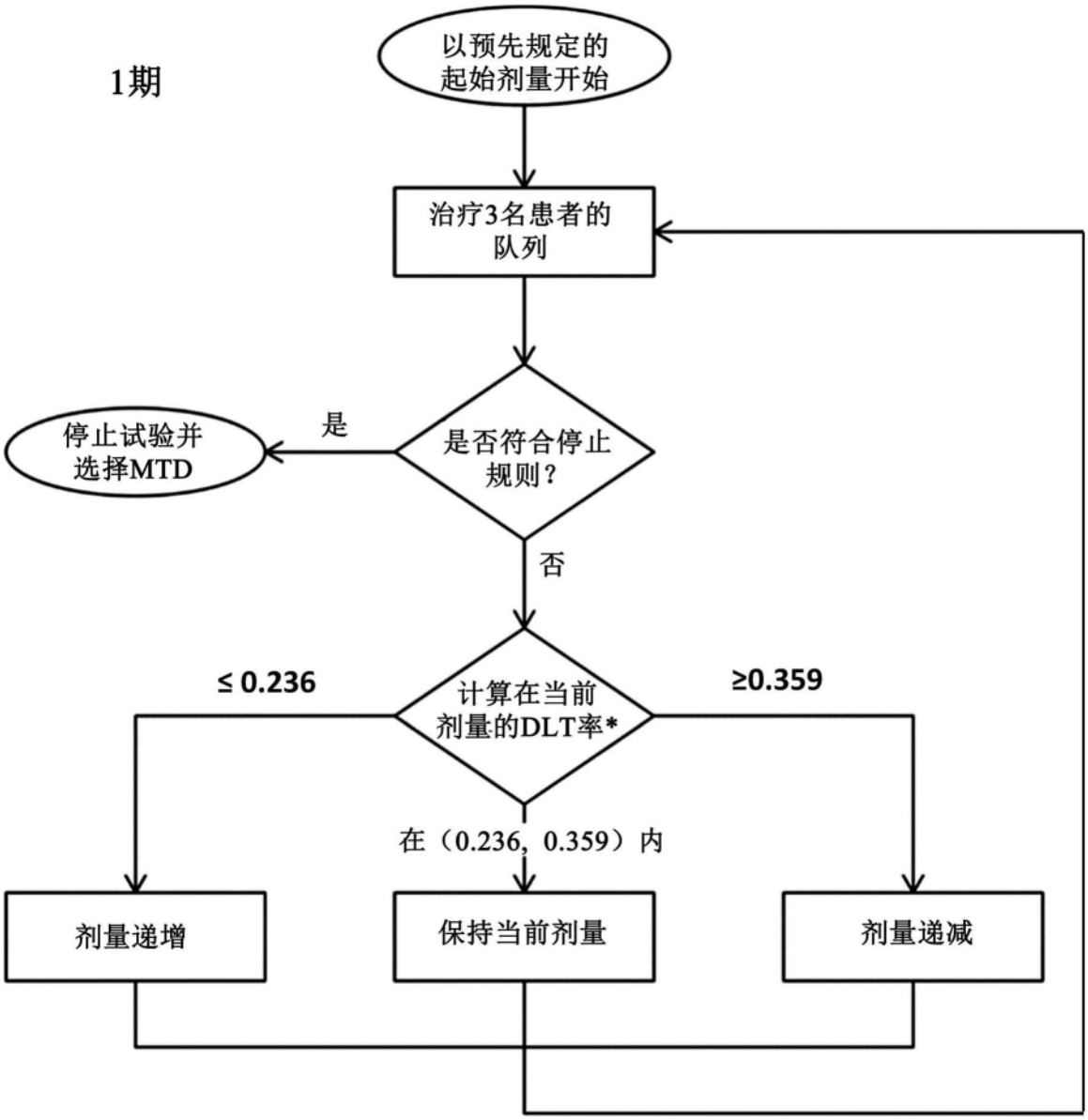

1期
以预先规定的起始剂量开始
治疗3名患者的队列
是否符合停止规则？
是
停止试验并选择MTD
否
计算在当前剂量的DLT率*
≤ 0.236
在（0.236，0.359）内
≥0.359
剂量递增
保持当前剂量
剂量递减

图1

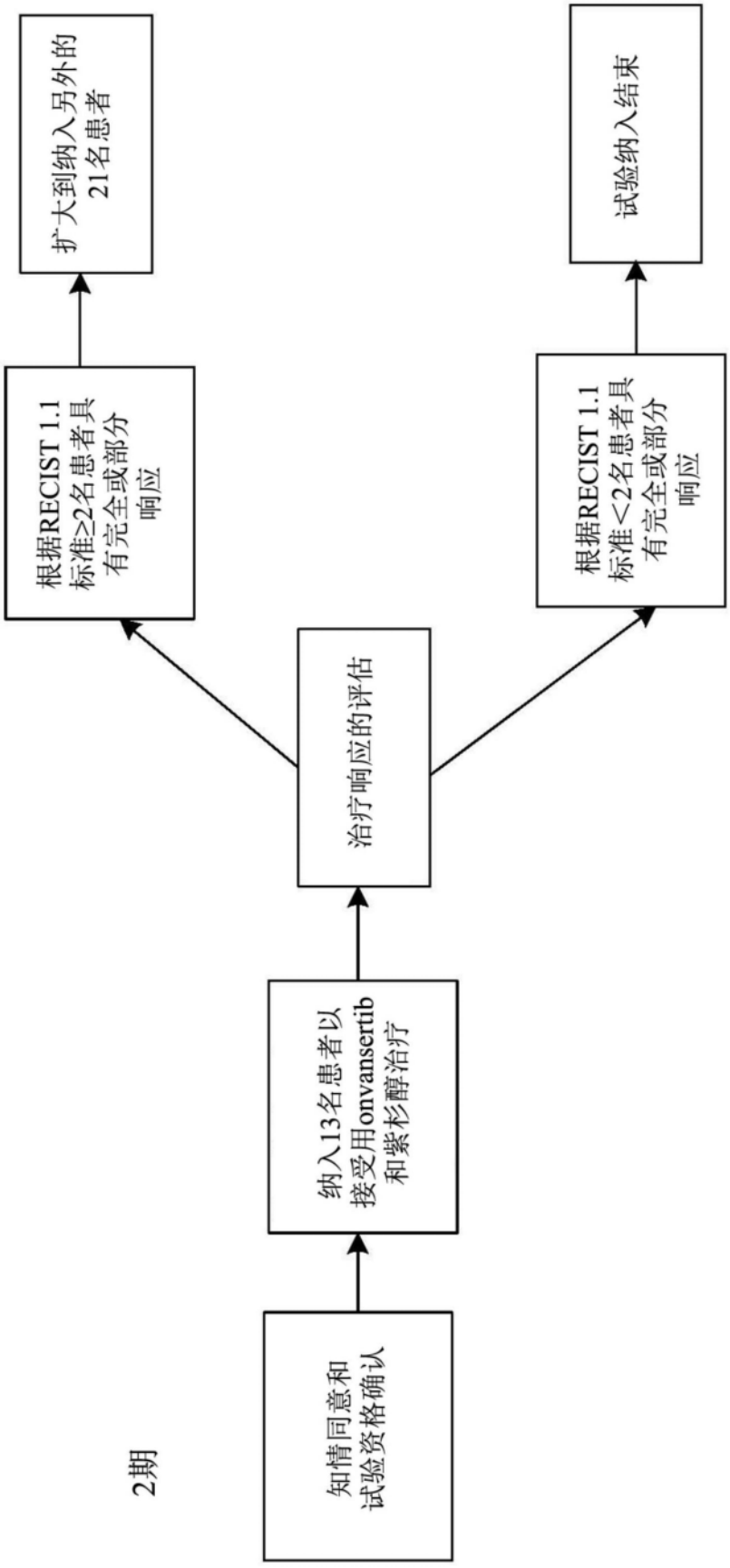

2期
知情同意和
试验资格确认
纳入13名患者以
接受用onvansertib
和紫杉醇治疗
治疗响应的评估
根据RECIST 1.1
标准≥2名患者具
有完全或部分
响应
扩大到纳入另外的
21名患者
根据RECIST 1.1
标准<2名患者具
有完全或部分
响应
试验纳入结束

图2

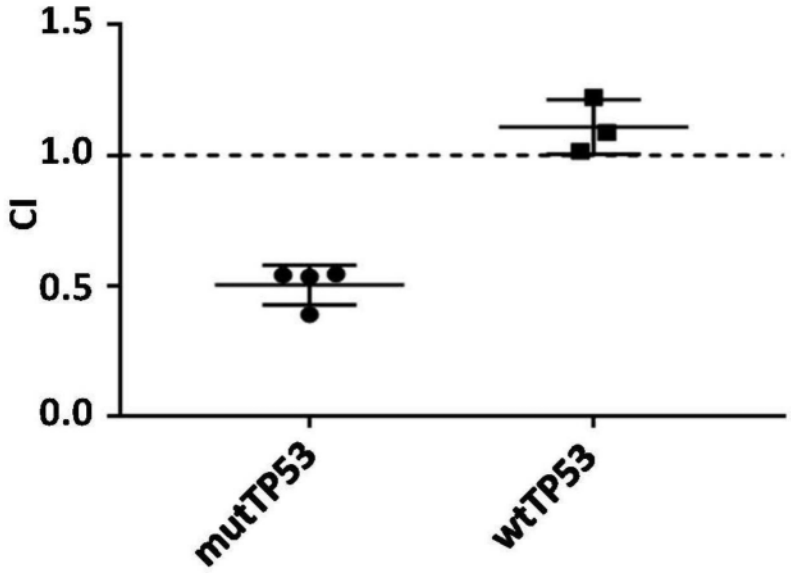

1.5
1.0
0.5
0.0
CI
mutTP53
wtTP53

图3

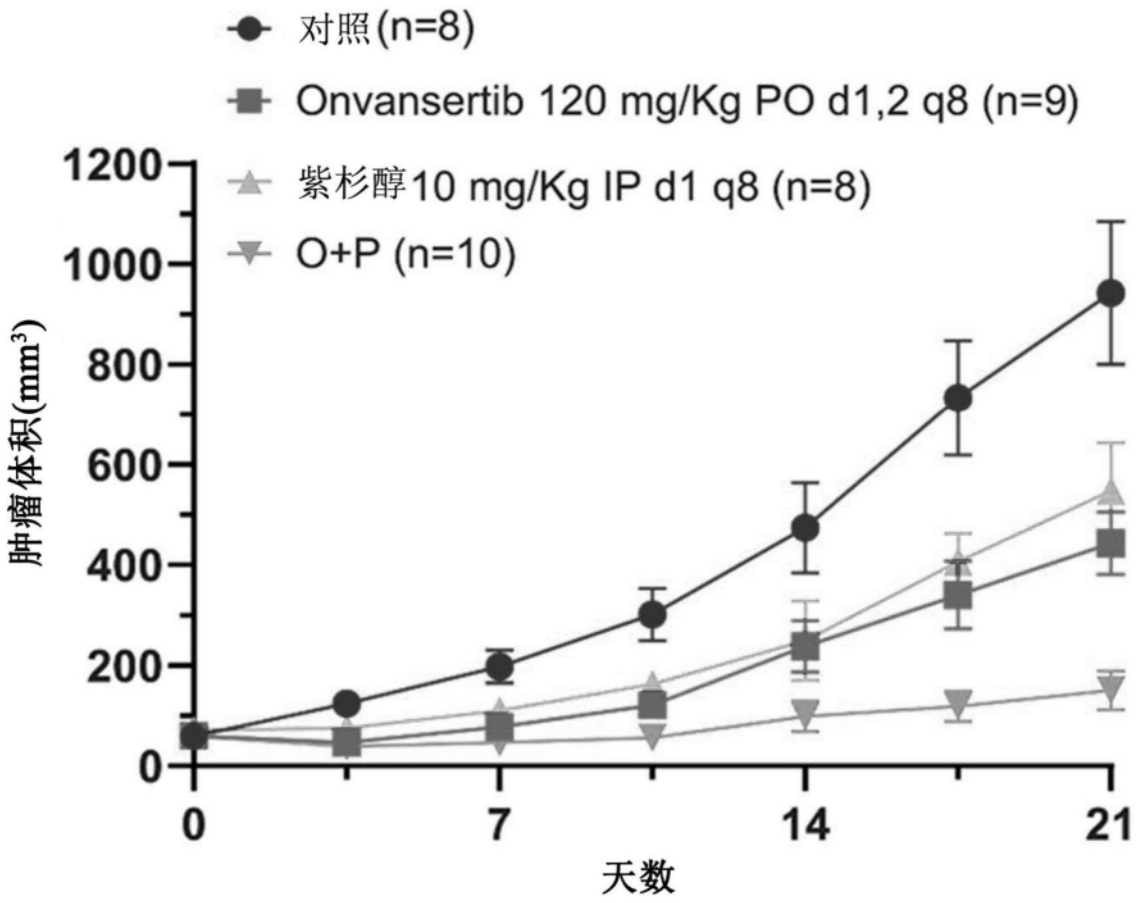

对照(n=8)
Onvansertib 120 mg/Kg PO d1,2 q8 (n=9)
紫杉醇10 mg/Kg IP d1 q8 (n=8)
O+P (n=10)
肿瘤体积(mm³)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
天数

图4