(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118356479 A
(43)申请公布日 2024.07.19

(21)申请号 202410450735.8
(22)申请日 2019.10.17
(30)优先权数据
62/746,587 2018.10.17 US
(62)分案原申请数据
201980081755.X 2019.10.17
(71)申请人 百欧林纳克斯有限公司
地址 以色列莫迪因市
申请人 默沙东有限责任公司
(72)发明人 阿比·范斯坦-哈拉斯
埃拉·索拉尼
伊里特·格利科-卡比尔
奥斯纳特·博哈纳-喀什坦
阿姆农·佩莱德
(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 徐爱文 张奎燕
(51)Int.Cl.
A61K 38/12(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/4745(2006.01)
A61P 1/18(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书41页
序列表（电子公布） 附图1页

(54)发明名称

转移性胰脏腺癌的治疗

(57)摘要

提供一种在有需要的受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法。所述方法包括:向所述受试者施予一治疗有效量的如SEQ ID NO:1所示的各个肽、一抗PD-1及一化学疗法,从而进行治疗转移性胰脏腺癌。

CN 118356479 A

1.一种在有需要的一受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法,其特征在于:所述方法包括:向所述受试者施予SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,从而进行治疗所述转移性胰脏腺癌。

2.一种SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,其特征在于:用于治疗有需要的一受试者的转移性胰脏腺癌。

3.一种制品,其特征在于:所述制品包括:SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各个的一治疗有效量,用于治疗转移性胰脏腺癌。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述抗PD-1是派姆单抗。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述所述化学疗法包括多种化学治疗剂。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述化学疗法包括:爱莱诺迪肯、氟尿嘧啶及白叶酸。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述爱莱诺迪肯是脂质体包裹的。

8.如权利要求1至7中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述爱莱诺迪肯是奥尼维德®。

9.如权利要求1至8中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述肽是经皮下给药。

10.如权利要求1至9中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述肽是以1.25mg/kg的一剂量给药。

转移性胰脏腺癌的治疗

[0001] 本申请为申请号201980081755.X、申请日2019年10月17日、发明名称“转移性胰脏腺癌的治疗”的分案申请。

[0002] 相关申请案

[0003] 本申请主张2018年10月17日所提交的美国临时专利申请案第62/746,587号的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

[0004] 序列表声明

[0005] 在本申请的提交的同时所提交的标题为78928Sequence Listing.txt的ASCII文件于2019年10月17日创建,包含1018字节,其内容通过引用并入本文中。

[0006] 本发明的技术领域及背景技术

[0007] 本发明在其一些实施例中,涉及用于治疗转移性胰脏腺癌的药剂的方法及用途。

[0008] 癌症免疫疗法是一个新颖且迅速发展的研究领域,研究利用个体自体的免疫系统治疗癌症的方法。肿瘤利用多种机制逃避宿主免疫检测。越来越多的证据表明,浸润型肿瘤的免疫细胞,例如髓样衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell,MDSC)、调节性T细胞(regulatory T cells,Tregs)及与肿瘤相关的巨噬细胞,可主动地调节肿瘤微环境,从而抑制此种反应的效应臂。癌症免疫疗法的目的是防止肿瘤抑制通过宿主免疫系统的自体检测及消除的能力。靶向多种免疫信号传导机制的许多生物制剂,例如程序性死亡受体1(programmed-death receptor 1,PD-1)/程序性死亡受体配体1(programmed-death receptor ligand 1,PD-L1)、淋巴细胞激活基因3(lymphocyte-activation gene 3,LAG-3),及杀手性免疫球蛋白样受体(killer-immunoglobulin-like receptor,KIR)的临床开发正在用于治疗多种癌症。然而,由于通过基质细胞(主要是成纤维细胞)所介导的局部免疫抑制,一部分受试者对此等疗法并无反应。发现在数种癌症的小鼠模型中,肿瘤基质中经激活的成纤维细胞会介导免疫抑制。关于免疫抑制的基础的一建议涉及通过成纤维细胞基质细胞产生趋化因子CXCL12。通过T细胞与CXCL12的结合会导致其被排除而远离于癌细胞附近。尽管存在癌症特异性CD8+T细胞,然而,T细胞排斥会导致T细胞检查点的拮抗剂无效。临床前研究证实,通过施予CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4,CXCR4)(即CXCL12的受体)的抑制剂,可中断此种免疫抑制作用,从而导致T细胞在癌细胞之间快速积累,从而揭开免疫检查点抑制剂的功效。

[0009] BL-8040

[0010] BL-8040(先前称为BKT140,SEQ ID NO:1)是一种高度选择性的CXCR4拮抗剂。所述研究药物是一种带有芳香环的14个残基、环状的、合成肽,其以高亲和力(IC_{50} 0.54-4.5nM)与CXCR4结合并抑制其功能[1]。所述趋化因子CXCL12(SDF-1-基质衍生的因子-1)及其受体CXCR4在造血细胞向骨髓(bone marrow,BM)的运输中扮演关键性的角色[2]。探究BL-8040在小鼠各种癌症模型中的活性的动物研究表明,除了BL-8040作为造血细胞的一活动剂之外,BL-8040亦具有CXCR4依赖性的对抗过度表达CXCR4的恶性细胞的优先抗肿瘤作用[3]。BL-8040及其类似物在体外及体内阻断CXCR4的功效已在许多临床前研究中得到证明,所述临床前研究包括小细胞肺癌、乳腺癌、恶性黑素瘤、成神经细胞瘤及胰脏癌的体外及体内模

型。作为CXCR4拮抗剂,BL-8040亦影响免疫细胞向肿瘤微环境的运输。已发现BL-8040的施用诱导自然杀手(natural killer,NK)细胞、T细胞及B细胞自BM及淋巴结向周围的移员。使用小鼠的一同系的癌症模型,已证明BL-8040可消除免疫屏障并允许免疫细胞在肿瘤微环境中的积累。

[0011] 临床前研究

[0012] BL-8040的非临床开发包括大量药物效应动力学、药代动力学(pharmacokinetic,PK)、安全药理学,以及单次及重复剂量毒性研究。

[0013] BL-8040在体内及体外皆展现CXCR4依赖性对于恶性细胞的选择性细胞毒性,并在癌细胞内诱导细胞凋亡[3至6]。BL-8040导致磷脂酰丝氨酸外在化、线粒体膜电位降低、硫胱氨酸蛋白酶的激活,随后的亚G1阻滞及白血病细胞与多发性骨髓瘤细胞的DNA双股断裂[3]。此等效果被证明是特异性的;BL-8040不会影响人角质细胞及正常的人类造血细胞的活力[3]。BL-8040与其他的CXCR4拮抗剂,例如莫佐比尔/培来沙福(Mozobil/Plerixafor)的区别在于其在激活能力上具有直接凋亡作用的此一特性[3]。此外,给药BL-8040会诱导NK细胞、T细胞及B细胞自BM及淋巴结向周围的移动。

[0014] BL-8040在数个第I期及第II期研究中已证明安全性及初始临床疗效[伊达尔戈MM、埃珀鲍姆R、西门妮丝蒂V、格瓦R、戈兰T、博拉赞奇EH.使用新颖的CXCR4拮抗剂,BL-8040,治疗转移性胰脏癌患者的药物效应动力学(pharmacodynamic,PD)生物标志物的评估.J Clin Oncol.2018;36:88-88。摘要]。

[0015] 派姆单抗(pembrolizumab)

[0016] 派姆单抗是一种有效的人源化免疫球蛋白G4(IgG4)单克隆抗体(mAb),具有与PD1受体结合的高特异性,从而抑制其与PD-L1及PD-L2的相互作用。根据临床前的体外数据,派姆单抗对于PD1具有高亲和力及强效的受体阻断活性。派姆单抗具有一可接受的临床前安全性,且正在作为针针对晚期恶性肿瘤的第IV免疫疗法进行临床开发。凯特鲁达(Keytruda)®(派姆单抗)可用于多种适应症的患者治疗。

[0017] 药学及治疗的背景

[0018] 数十年以来,完整的免疫监控功能在控制肿瘤转化的增长中的重要性已广为人知[7]。越来越多的证据显示在癌组织中的肿瘤浸润型淋巴细胞与各种恶性肿瘤的良好预后之间存在一相关性。特别是,CD8+T细胞的存在与CD8+效应T细胞/FoxP3+调节性T细胞(regulatory T cells,Tregs)的比例与实体恶性肿瘤的预后改善及长期生存相关,所述恶性肿瘤例如卵巢癌、结肠直肠癌及胰脏癌;肝细胞癌;恶性黑色素瘤及肾细胞癌。肿瘤浸润型淋巴细胞可离体扩增并重新注入,从而在诸如黑色素瘤等癌症中诱导持久的靶肿瘤反应[8、9]。

[0019] PD-1受体-配体相互作用是肿瘤劫持以抑制免疫控制的主要途径。在健康的条件下,在经激活的T细胞的细胞表面所表达的PD-1的正常功能是下调不期望的或过度的免疫反应,包括自体免疫反应。PD-1(由Pdcd1基因所编码)是与分化簇28(cluster of differentiation 28,CD28)及细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)相关的免疫球蛋白(immunoglobulin,Ig)超家族成员,已显示在其配体(PD L1及/或PD-L2)的结合后,会对抗原受体信号进行负调节[10、11]。

[0020] 鼠PD-1的结构已被解析[12]。PD-1及其家族成员是第I型跨膜糖蛋白,所述第I型

跨膜糖蛋白包括负责配体结合的一Ig可变型(Ig-variable-type,IgV型)域以及负责信号分子结合的一胞质尾。PD-1的胞质尾包括2个酪氨酸基的信号基序,一免疫受体酪氨酸基的抑制基序以及一免疫受体酪氨酸基的开关基序。在T细胞刺激之后,PD-1将酪氨酸磷酸酶SHP-1及SHP-2加入至其胞质尾中的免疫受体酪氨酸基的开关基序,从而导致效应分子诸如CD3泽塔(CD3 zeta,CD3ζ)、蛋白激酶C-塞塔(C-theta,PKCθ),以及泽塔链相关的蛋白激酶(zeta-chain-associated protein kinase,ZAP70),其参与CD3 T细胞信号级联反应[11、13-15]。PD-1下调T细胞反应的机制与CTLA-4类似,但有别于CTLA-4,因为此二分子皆调节一组重叠的信号蛋白[16、17]。结果,PD1/PD-L1途径是针对胰脏癌治疗干预的引人注目的靶。

[0021] 临床前及临床试验

[0022] 小鼠模型的治疗研究显示阻断PD-1/PD-L1相互作用的抗体的施用可增强肿瘤特异性CD8+T细胞的浸润,且最终导致肿瘤排斥反应,无论是单药治疗抑或是与其他治疗方式组合使用[18至23]。抗小鼠PD-1或抗小鼠PD-L1抗体已在鳞状细胞癌、胰脏癌、黑色素瘤、AML及结直肠癌的模型中证实抗肿瘤反应[12、22至25]。在此研究中,观察到CD8+T细胞的肿瘤浸润以及IFN-γ、颗粒酶B及穿孔蛋白表达的增加,表明PD-1检查点抑制的抗肿瘤活性的潜在机制涉及局部的浸润及体内效应T细胞功能的激活[22]。实验已经证实抗小鼠PD-1抗体在同系的小鼠肿瘤模型中作为单药治疗以及与化学疗法组合的体内功效(参见派姆单抗IB)。

[0023] 化学疗法:具有氟尿嘧啶(fluorouracil,FU)及白叶酸(leucovorin,LV)的纳米脂质体爱莱诺迪肯(irinotecan)(具有5-FU/LV的奥尼维德®(Onivyde®))。

[0024] 脂质体的爱莱诺迪肯是拓扑异构酶-1抑制剂爱莱诺迪肯(topoisomerase-1topoisomerase-1inhibitor irinotecan)的脂质体包覆制剂,旨在克服非脂质体的爱莱诺迪肯的药理及临床的局限性[26、27]。5-FU是一种核苷代谢抑制剂,可用于治疗罹患胰脏癌的患者[28]。LV是叶酸的化学还原衍生物。其可增强5-FU的治疗及毒性作用。LV的同时给药似乎并未改变5-FU的血浆药代动力学。5-FU被代谢为氟脱氧尿酸,所述氟脱氧尿酸结合且抑制胸苷酸合成酶(一种对DNA修复及复制很重要的酶)。LV容易被转化为另一种经还原的叶酸,即5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-methylenetetrahydrofolate),其作用是稳定氟脱氧尿酸与胸苷酸合成酶的结合,从而增强对此酶的抑制作用[29]。静脉注射脂质体爱莱诺迪肯注射剂(Onivyde®)被批准与5-FU及LV(5-FU/LV)组合用于进行吉西他滨基的化学疗法(gemcitabine-based therapy)之后所进展的转移性胰脏癌患者。在一项关键性的跨国公司NAPOLI-1第III期临床试验中,在吉西他滨基的化学疗法之后所进展的转移性胰脏癌的患者中,相较于5-FU/LV对照组治疗,在初次分析(313件事例之后)及最终分析(382件事例之后)中,脂质体爱莱诺迪肯组合5-FU/LV显着地延长中位总体存活率(overall survival,OS)(初次终点)及中位无进展存活率(progression-free survival,PFS)。脂质体爱莱诺迪肯加5-FU/LV组的目的反应率(objective response rate,ORR)亦显着地高于对照组。脂质体爱莱诺迪肯基的组合治疗具有可控的安全性,最常见的3级严重的治疗中出现的不良事件(treatment-emergent adverse event,TEAE)本质上是血液学或胃肠系统[26、27]。

[0025] 治疗适应症

[0026] 胰脏癌是胰脏的恶性肿瘤,早期诊断率低且预后差。近年来,其发病率上升,且目前占常见肿瘤的1%至2%。每年全球约有185,000个人被诊断出罹患此疾病。由于胰脏癌的症状通常是非特异性的,因此通常要到晚期才诊断出胰脏癌。胰脏癌的唯一可能治愈的方法是手术切除。不幸的是,仅有20%的患者的肿瘤在诊断时可进行切除。即使在接受胰脏癌切除术且无肿瘤切缘的患者中,其5年存活率亦仅为10%至25%[30、31]。患者中,整体5年存活率不到5%,其是实体恶性肿瘤中最高的死亡率。自诊断开始,总体中位存活率并不到1年,其突显需要开发更新的治疗方案。

[0027] 胰脏的解剖结构是非常复杂的。胰脏肿瘤的高组织张力及血液灌注不足使其对大多数化疗药物具有极强的抵抗力。因此,常规全身性静脉化学疗法通常无法达到有效浓度。高剂量可能会导致严重的不良反应,从而损害免疫系统并降低潜在的治疗效果。罹患胰脏导管腺癌的患者在临床治疗的失败通常归因于早期转移性生长,对标准治疗选择的高耐药性及高局部复发率[32]。

[0028] 尽管胰脏癌的化学疗法及分子生物学有最新的进展,然而对于转移性疾病的治疗选择方面的进展有限。在过去的四十年中,数种组合治疗的研究证实相较于单独使用吉西他滨,其存活率效益微乎其微或无。吉西他滨单药治疗一直是转移性胰脏癌患者的治疗标准,直至证明吉西他滨与厄洛替尼(erlotinib)的组合治疗可将中位存活率延长2周。然而,显着的副作用及高昂的治疗费用降低适度的存活率效益。后来,LV、5-FU、爱莱诺迪肯与奥沙利铂(oxaliplatin)(FOLFIRINOX)的多药组合显示中位存活率延长4.3个月;然而,鉴于其副作用,其仅适用于部分的罹患晚期胰脏癌的患者。最近,吉西他滨与白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)的组合治疗可将中位存活率延长1.8个月,并在第1年及第2年时延长OS。不良事件(adverse event,AE)是合理的;其包括血细胞减少症及周边神经病变[33]。当前的国家综合癌症网络建议,针对良好表现状态(即,临床研究合作组织(eastern cooperative oncology group,ECOG表现状态为0或1)、良好的疼痛管理、专利胆道支架及足够的营养摄入的患者,可接受的化学疗法组合治疗;此等组合包括FOLFIRINOX、吉西他滨加与白蛋白结合型紫杉醇,以及吉西他滨加厄洛替尼。针对不良表现状态的患者,唯一建议的选择是吉西他滨单药治疗。于2015年,奥尼维德®是第一种在美国及欧盟批准与5-FU及LV组合使用的化学治疗剂,在吉西他滨基治疗的疾病进展之后,用于二线治疗的转移性胰脏腺癌的患者[26、34]。

[0029] 其他的背景技术包括:

[0030] WO2017009843

[0031] WO2017009842。

发明内容

[0032] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种在有需要的一受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法,所述方法包括:向所述受试者施予SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,从而进行治疗所述转移性胰脏腺癌。

[0033] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,用于治疗有需要的一受试者的转移性胰脏腺癌。

[0034] 根据本发明的一些实施例的一个方面,提供一种制品,所述制品包括:SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各个的一治疗有效量,用于治疗转移性胰脏腺癌。

[0035] 根据本发明的一些实施例,所述抗PD-1是派姆单抗(pembrolizumab)。

[0036] 根据本发明的一些实施例,所述所述化学疗法包括多种化学治疗剂。

[0037] 根据本发明的一些实施例,所述化学疗法包括:爱莱诺迪肯、氟尿嘧啶(fluorouracil,5-FU)及白叶酸(leucovorin,LV)。

[0038] 根据本发明的一些实施例,所述爱莱诺迪肯是脂质体包裹的。

[0039] 根据本发明的一些实施例,所述爱莱诺迪肯是奥尼维德®(Onivyde®)。

[0040] 根据本发明的一些实施例,所述肽是经皮下给药(subcutaneously,SC)。

[0041] 根据本发明的一些实施例,所述肽是以1.25mg/kg的一剂量给药。

[0042] 根据本发明的一些实施例,所述抗PD-1是经静脉内(intravenously,IV)给药。

[0043] 根据本发明的一些实施例,所述抗PD-1是以200mg的一剂量给药。

[0044] 根据本发明的一些实施例,所述化学疗法是经静脉内给药。

[0045] 根据本发明的一些实施例,所述治疗包括:使用所述肽的一单药治疗期,之后是使用所述肽、所述抗PD-1及所述化学疗法的一组合治疗。

[0046] 根据本发明的一些实施例,:所述化学疗法与所述抗PD-1的所述组合治疗是在第8天开始。

[0047] 根据本发明的一些实施例,所述组合治疗是每2周重复一次使用所述化学疗法及每3周重复一次使用所述抗PD-1。

[0048] 根据本发明的一些实施例,使用所述肽的所述组合治疗是在第10天开始、每周两次且非连续日,相隔48小时。

[0049] 根据本发明的一些实施例,所述单药治疗是每天1-5天进行的。

[0050] 根据本发明的一些实施例,所述治疗进一步包括一抗组织胺药及任选的止痛药。

[0051] 根据本发明的一些实施例,所述组合治疗至多可继续进行35次治疗。

[0052] 根据本发明的一些实施例,所述受试者针对所述转移性胰脏腺癌是在第一线治疗后。

[0053] 根据本发明的一些实施例,所述第一线治疗包括一吉西他滨基的化学疗法(gemcitabine-based therapy)。

[0054] 根据本发明的一些实施例,所述转移性胰脏腺癌是无法被切除。

[0055] 根据本发明的一些实施例,所述转移性胰脏腺癌是胰脏导管腺癌。

[0056] 根据本发明的一些实施例,所述转移性胰脏导管腺癌包括导管内乳突状黏液性肿瘤(papillary mucinous neoplasm)。

[0057] 除非另有定义,否则本文中所使用的所有技术及/或科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管与本文描述的彼等类似或等同的方法及材料可用于本发明的实施例的实施或测试中,然而以下描述示例性的方法及/或材料。在有冲突的情况下,以专利说明书,包括定义为准。此外,材料、方法及实施例仅是说明性的,并非意图是限制性的。

附图说明

[0058] 本文仅通过举例的方式,参考附图描述本发明的一些实施例。现在具体参考附图,要强调的是,所显示的细节是作为实例且出于对本发明的实施例的说明性讨论的目的。就此点而言,结合附图进行的描述对于本领域技术人员而言显而易见的是如何可实施本发明的实施例。

[0059] 在附图中:

[0060] 图1显示一治疗方案的实施例的图示。

具体实施方式

[0061] 在其一些实施例中,本发明涉及用于治疗胰脏腺癌的试剂的方法及用途。

[0062] 在详细解释本发明的至少一实施例之前,应当理解,本发明的应用并不一定限于以下描述中所阐述的或由实施例举例说明的细节。本发明能够具有其他的实施例,或者能够以各种方式被实施或执行。

[0063] 本案发明人通过辛苦的实验及筛选,开发一种在有需要的一受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法的新颖临床方案。

[0064] 因此,根据本发明的一方面,提供一种在有需要的一受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法,所述方法包括:向所述受试者施予SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,从而进行治疗所述转移性胰脏腺癌。

[0065] 根据本发明的另一方面,提供一种SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,用于治疗有需要的一受试者的转移性胰脏腺癌。

[0066] 根据本发明的另一方面,提供一种SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,用于治疗转移性胰脏腺癌。

[0067] 如本文中所使用,“转移性胰脏腺癌”是指当肿瘤存在于胰脏之外,即淋巴结或其他远端的位置时,疾病的第IIb至IV期。

[0068] 表1-胰脏癌的分期

[0069]

AJCC 期别	期别 分组	分组描述*
0	Tis N0	癌症是局限于胰管细胞的顶层，且未侵袭更深的组织。其尚未扩散至胰腺外。此等肿瘤有时称为原位癌（Tis）。

[0070]

	M0	其尚未扩散至附近的淋巴结（N0）或远处（M0）。
IA	T1 N0 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T1）不超过 2 厘米（0.8 英寸）。 其尚未扩散至附近的淋巴结（N0）或远处（M0）。
IB	T2 N0 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T2）大于 2 厘米（0.8 英寸），但不超过 4 厘米（1.6 英寸）。 其尚未扩散至附近的淋巴结（N0）或远处（M0）。
IIA	T3 N0 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T3）大于 4 厘米（1.6 英寸）。 其尚未扩散至附近的淋巴结（N0）或远处（M0）。
IIB	T1 N1 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T1）不超过 2 厘米（0.8 英寸），并且已扩散至不超过 3 个附近的淋巴结（N1）。 其尚未扩散至远处（M0）。
	T2 N1 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T2）大于 2 厘米（0.8 英寸），但不超过 4 厘米（1.6 英寸），并且已扩散至不超过 3 个附近的淋巴结（N1）。 其尚未扩散至远处（M0）。
	T3 N1 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T3）大于 4 厘米（1.6 英寸），并且已扩散至不超过 3 个附近的淋巴结（N1）。 其尚未扩散至远处（M0）。
III	T1 N2 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T1）不超过 2 厘米（0.8 英寸），并且已扩散至 4 个或更多附近的淋巴结（N2）。 其尚未扩散至远处（M0）。
	或	
	T2 N2 M0	癌症仅限于胰脏，且跨度（T2）大于 2 厘米（0.8 英寸），但不超过 4 厘米（1.6 英寸），并且已扩散至 4 个或更多附近的淋巴结（N2）。 其尚未扩散至远处（M0）。
	或	
	T3	癌症仅限于胰脏，且跨度（T3）大于 4 厘米（1.6 英寸），并且

[0071]

	N2 M0	已扩散至4个或更多附近的淋巴结（N2）。 其尚未扩散至远处（M0）。
	或	
	T4 任何N M0	癌症正在胰脏外生长，且进入附近的主要血管（T4）。癌症可能已扩散至附近的淋巴结，亦可能尚未扩散至任何淋巴结（任何N）。 其尚未扩散至远处（M0）。
IV	任何T 任何N M1	癌症已扩散至远处，例如肝脏、腹膜（腹腔内膜）、肺或骨骼（M1）。其可为任何尺寸（任何T），并且可能已扩散至附近的淋巴结（任何N）。

[0072] 改编自:www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html

[0073] 根据一具体实施例,转移性胰脏腺癌是胰脏导管腺癌。

[0074] 如本文中所使用,“胰脏导管腺癌”(pancreatic ductal adenocarcinoma,PDAC)是一种外分泌胰脏癌。其是由胰脏小管内衬的细胞(称为导管)所发育而成的(上图中的导管细胞)。此等将含有酶的消化液带入主胰管,之后进入十二指肠(小肠的第一部分)。PDAC可在胰腺的任何地方生长,尽管PDAC最常见于胰腺的头部。

[0075] 根据一具体实施例,PDAC包括导管内乳突状黏液性肿瘤。

[0076] 在一些实施例中,胰脏癌是复发性胰脏癌。

[0077] 在一些实施例中,胰脏癌在缓解后已经复发。

[0078] 在一些实施例中,个体罹患可测量的疾病(例如,根据RECIST标准)。

[0079] 在一些实施例中,个体具有例如通过CT扫描(或MRI)可测量的一或多种转移性肿瘤。

[0080] 在一些实施例中,胰脏癌是无法被切除的胰脏癌。在一些实施例中,胰脏癌是可被切除的胰脏癌。

[0081] 在一些实施例中,胰脏癌是边界线可切除的。

[0082] 在一些实施例中,胰脏癌的主要位置是胰脏的头部。在一些实施例中,胰脏癌的主要位置是胰腺的本体。在一些实施例中,胰脏癌的主要位置是胰腺的尾部。

[0083] 如本文中所使用,“受试者”是指被诊断罹患转移性胰脏腺癌的一人类受试者。

[0084] 在一些实施例中,所述受试者是女性。在一些实施例中,所述个体是男性。在一些实施例中,所述个体是小于约65岁(例如小于约60、55、50、45或40岁中的任一者)。在一些实施例中,所述受试者是至少约65岁(例如至少约70、75或80岁中的任一者)。

[0085] 根据一具体实施例,所述受试者是至少18岁。

[0086] 根据一具体实施例,所述治疗是针对胰脏腺癌的第一线治疗后。

[0087] 因此,本文中所述的方法、制品及组合物亦可在对胰脏癌的先前治疗失败或已经实质上失败,或者胰脏癌对第一线治疗实质上是难治的,而用作一第二线治疗或第三线治疗。在一些实施例中,所述个体在接受本文中所述的治疗之前已经接受至少一种治疗胰脏

癌(例如,转移性胰脏癌)的治疗方法(例如,化学疗法或免疫疗法)。在一些实施例中,患者已接受第一线治疗或第2线治疗(例如,第1线的化学疗法或免疫疗法)。因此,本文中所描述的治疗可用作一第二线治疗。本文中所述的先前疗法可为化学疗法或免疫疗法的一先前疗法。第一线治疗可包括以下的任一者:吉西他滨、5-FU、马赛替尼(masitinib)、紫杉醇、曲美替尼(trametinib)及/或厄洛替尼(erlotinib)。

[0088] 根据一具体实施例,所述第一线治疗是吉西他滨基的化学疗法,例如,商品名称为Gemzar™。

[0089] 根据一具体实施例,所述疾病在停止使用吉西他滨基的第一线化疗后显示放射线摄影的进展。

[0090] 如本文中所使用,术语“治疗”包括消除、实质上抑制、减缓或逆转一病情的进展,实质上改善转移性胰脏腺癌的临床症状。

[0091] 根据一具体实施例,所述受试者被诊断罹患转移性胰脏腺癌。

[0092] 根据一具体实施例,所述转移性胰脏腺癌在组织学上已被确认(先前或新的活组织切片检查)。

[0093] 根据一具体实施例,基于在实体瘤内的反应评价标准(RECIST)v1.1,所述受试者罹患一可测量的疾病(≥1个可测量的病变)。

[0094] 根据一具体实施例,倘若已证实病变的进展,则位于先前受经放射线照射的区域的肿瘤病变被认为是可测量的,则认为是可测量的。

[0095] 根据一具体实施例,所述受试者在组织学上已被确认(先前或新的切片检查)转移性无法被切除的胰脏腺癌,包括导管内乳突状黏液性肿瘤。

[0096] 根据一具体实施例,胰脏癌非为腺泡细胞癌、胰腺成纤维细胞瘤、恶性囊性肿瘤、内分泌性肿瘤、鳞状细胞癌。壶腹及壶腹周围十二指肠或胆总管恶性肿瘤。

[0097] 根据一具体实施例,所述受试者未罹患肠梗阻。

[0098] 根据一具体实施例,所述受试者非为免疫缺陷的。

[0099] 根据一具体实施例,所述受试者未在治疗之前的2年内需要进行全身治疗的活动性自身免疫疾病(即,使用疾病调节剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)。

[0100] 根据一具体实施例,所述受试者未具有需要类固醇或当前的肺炎的(非感染性)肺炎病史。

[0101] 根据一具体实施例,所述受试者未具有间质性肺疾病的病史。

[0102] 如本文中所使用,“SEQ ID NO:1所示的肽”亦称为BL-8040(先前称为“BKT140”)是一高度选择性的CXCR4拮抗剂,一种用于治疗癌症的新颖疗法。所述肽是一14个残基、环状的、合成的肽,且带有芳香环,所述芳香环以高亲和力(IC_{50} 0.54至4.5nM)与CXCR4结合并抑制其功能[塔马穆拉H、伊拉马苏K、孤沙若S、德拉孤伯S、雅玛摩托N、德瑞特JO等人.基于T140衍生物的有效的CXCR4抑制剂的合成具有低细胞毒性及经改善的生物稳定性.Org Biomol Chem 2003;1:3656-3662]。

[0103] 根据一具体实施例,BL-8040被制备为白色至类白色粉末合成多肽,可自由溶于水及0.45%的氯化钠(半生理盐水)中。其是根据生物连结B.V.(先前的MSD),Kloosterstraat 9,5349AB Oss,荷兰的现行良好制备规范(cGMP)所制备的。

[0104] PD1(程序性死亡1,亦称为CD279)是一55kDa的第I型跨膜蛋白,其为Ig基因超家族

的一部分,其在数种免疫细胞的表面表达,例如经激活的T细胞、B细胞、NK细胞及骨髓细胞。PD-1包括一膜近端免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine inhibitory motif,ITIM)及一膜远端酪氨酸基的开关基序(tyrosine-based switch motif,ITSM)。

[0105] PD-1上所存在的ITIM表明此分子的功能是通过加入细胞质磷酸酶来减弱抗原受体的信号传导。

[0106] 根据一具体实施例,所述PD1蛋白是指人类蛋白,例如在以下基因库第NP_005009号中所提供。PD-1的两个配体PD-L1及PD-L2(亦称为B7-DC)已被确定。

[0107] PD1的表达及功能模式取决于细胞类型。在效应T细胞激活后诱导PD1的表达。配体结合后,PD1通过磷酸酶SHP2抑制参与T细胞激活的激酶,从而传递一抑制信号。相反地,PD1在调节性T细胞上高度表达,在配体结合后其可增强其增殖。PD-1亦可在其他经激活的非T淋巴细胞亚群上被诱导,包括B细胞及NK细胞,在配体结合后,PD-1传递一抑制信号,以分别限制其抗体生产及裂解活性[Pardoll(2012)Nature Reviews Cancer 12,252-264]。

[0108] 如本文中所使用,“抗PD-1”是指结合PD-1并预防及/或抑制PD1的生物学功能的一抗体。

[0109] 根据具体实施例,PD1拮抗剂预防及/或抑制PD1向一免疫细胞(例如,T细胞、B细胞、NK细胞)的信号传导;从而抑制PD1的免疫抑制活性。

[0110] 本发明中所使用的术语“抗体”包括完整的分子及其功能性片段(能够结合一抗原的一表位)。

[0111] 如本文中所使用,术语“表位”是指一抗原上与一抗体的互补位相结合的任何抗原决定因子。抗原决定因子通常是由分子的化学活性表面基团所组成,例如氨基酸或碳水化合物侧链,且通常具有特定的三维结构特征,以及特定的电荷特征。

[0112] 根据一具体实施例,抗体片段包括但不限于单链、Fab、Fab’及$F(ab')_2$片段、Fd、Fcab、Fv、dsFv、scFv、双抗体、小抗体、纳米抗体、Fab表达文库或能够以HLA限制方式结合抗原的表位的单结构域分子(例如VH及VL)。

[0113] 用于实施本发明的一些实施例的合适的抗体片段包括一免疫球蛋白轻链的互补决定区(complementarity-determining region,CDR)(本文中称为“轻链”)、一免疫球蛋白重链的互补决定区(本文中称为“重链”)、一轻链的可变区、一重链的可变区、一轻链、一重链、一Fd片段以及包括轻链及重链的基本上整个可变区的抗体片段,例如一Fv、一单链Fv Fv(scFv)、一二硫键稳定的Fv(dsFv)、一Fab,Fab’及一$F(ab')_2$或包含一抗体的Fc区的抗体片段。

[0114] 如本文中所使用,术语“互补决定区”或“CDR”可互换使用,其指在重链多肽及轻链多肽的可变区内所发现的抗原结合区。通常,抗体在各个VH中包含三个CDR(CDR HI或HI;CDR H2或H2;以及CDR H3或H3),在各个VL中包含三个CDR(CDR L1或LI;CDR L2或L2;以及CDR L3或L3)。

[0115] 组成一可变区或一CDR的特定抗体中氨基酸残基的识别可使用本领域众所周知的方法来确定,包括卡巴特等人所定义的诸如序列可变性的方法(参见,例如,卡巴特等人,1992,免疫感兴趣的蛋白质的序列,第5版,Public Health Service,NIH,华盛顿特区),如霍希亚等人所定义的结构环区域的位置(参见,例如,霍希亚等人,Nature 342:877-883,1989),使用牛津分子的AbM抗体建模软件在卡巴特与霍希亚之间折衷(目前Accelrys®,现

在参见马丁等人,1989,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:9268;以及万维网站点(www.bioinf-org.uk/abs),可获得由接触定义所界定的复杂晶体结构(请参见麦卡勒姆等人,Journal of Biological Chemistry 262:732-745,1996)及"构象定义"(参见,例如,马卡比等人,Journal of Biological Chemistry,283:1156-1166,2008)。

[0116] 如本文中所使用,"可变区"及"CDR"可指通过本领域已知的任何方法(包括方法的组合)而定义的可变区及CDR。

[0117] 包含轻链及重链的全部或基本上全部可变区的功能性抗体片段定义如下:

[0118] (i)Fv,定义为由表示为两条链的轻链(VL)的可变区及重链(VH)的可变区所组成的一基因工程片段;

[0119] (ii)单链Fv("scFv"),包括轻链可变区及重链可变区的一基因工程单链分子,其是通过一合适的多肽链接器作为一遗传融合的单链分子而进行连接。

[0120] (iii)二硫键稳定的Fv("dsFv"),包括通过一基因工程二硫键连接的轻链可变区及重链可变区的一基因工程抗体,

[0121] (iv)Fab,包括一抗体分子的单价抗原结合部分的一抗体分子的片段,其可通过使用木瓜蛋白酶处理完整抗体,以产生完整的轻链及重链的Fd片段而获得,其是由可变域及其CH1域所组成;

[0122] (v)Fab',包括一抗体分子的单价抗原结合部分的抗体分子的片段,可通过使用胃蛋白酶酶处理整个抗体,之后还原而获得(各抗体分子获得两个Fab'片段);

[0123] (vi)F(ab')2,包括一抗体分子的单价抗原结合部分的抗体分子的片段,其可通过用胃蛋白酶酶处理整个抗体而获得(即,通过两个二硫键而保持在一起的Fab'片段的二聚体);

[0124] (vii)单结构域抗体或纳米抗体是由对抗原表现出足够亲和力的单一VH或VL结构域所组成;以及

[0125] (viii)Fcab,包括通过将抗原结合能力引入抗体的Fc区域而发展为一抗原结合结构域的抗体的Fc部分的一抗体分子的片段。

[0126] 产生多克隆及单克隆抗体及其片段的方法是本领域众所周知的(参见,例如,哈洛及蓝,抗体:一实验室手册,Cold Spring Harbor Laboratory,纽约,1988,其内容并入本文中)。

[0127] 用于产生抗体的示例性方法采用诱导抗体分子的体内产生、免疫球蛋白库的筛选(奥兰迪DR等人,1989.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:3833-3837;温特G.等人,1991.Nature 349:293-299)或通过培养中的连续细胞株所产生单克隆抗体分子。此等包括,但不限于,杂交瘤技术、人类B细胞杂交瘤技术及人类疱疹病毒第四型(EBV)-杂交瘤技术(科勒G.等人,1975.Nature 256:495-497;科兹堡D.等人,1985.J.Immunol.Methods 81:31-42;科特RJ.等人,1983.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80:2026-2030;科尔SP.等人,1984.Mol.Cell.Biol.62:109-120)。

[0128] 倘若靶抗原太小而无法在体内产生抗体以引起足够的免疫原性应答,则此类抗原(半抗原)可与抗原中性载体进行偶联,所述抗原中性载体例如匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin,KLH)或血清白蛋白[例如,牛血清白蛋白(BSA)]载体(参见,例如,美国专利第5,189,178号及第5,239,078号]。一半抗原与一载体的偶联可使用本领域众所周知

的方法进行。例如,可实现与氨基的直接偶联,且任选地随后减少所形成的亚氨基键。或者,可使用诸如二环已基碳二亚胺或其他的碳二亚胺脱水剂的缩合剂以偶联载体。亦可使用连接基化合物进行偶联,同双功能的链接器及异双功能的链接器皆可自伊利诺伊州罗克福德的皮尔斯化学公司(Pierce Chemical Company)取得,之后可将产生的免疫原性复合物注射至合适的哺乳动物体内,例如小鼠、兔子等。合适的方案包括根据在血清中增加抗体的产生的程序,以在佐剂的存在下重复注射免疫原。免疫血清的效价可使用本领域众所周知的免疫分析方法而被容易地检测。

[0129] 可直接使用所获得的抗血清,或者如上所述可获得的单克隆抗体。

[0130] 根据本发明的一些实施例的抗体片段可通过抗体的蛋白水解或通过在大肠杆菌或哺乳动物细胞(例如中国仓鼠卵巢细胞培养物或其他的蛋白质表达系统)中表达编码所述片段的DNA来制备。

[0131] 可通过常规的方法,透过胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化完整抗体以获得抗体片段。例如,抗体片段可通过使用胃蛋白酶裂解抗体来产生,以提供表示为$F(ab')_2$的5S片段。可使用硫醇还原剂,以及任选地由二硫键的断裂产生的巯基的保护基进一步裂解此片段,以产生3.5S Fab'单价片段。或者,使用胃蛋白酶的酶促裂解直接产生两个单价Fab'片段及一Fc片段。此等方法例如由戈登堡,美国专利第4,036,945号及第4,331,647号以及其中所包含的参考文献,其通过引用结合于本文中。亦参见波特,R.R.[Biochem.J.73:119-126(1959)]。裂解抗体的其他方法,例如分离重链以形成单价轻链片段,以进一步裂解片段或亦可使用其他的酶、化学或遗传技术,只要所述片段与被完整抗体识别的抗原结合即可。

[0132] 如上所述,Fv片段包括VH链及VL链的结合。如英巴等人所述,此种连合可为非共价的[Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 69:2659-62(1972)]。此外,可变链可通过一分子间二硫键连接或通过诸如戊二醛的化学物质交联。优选地,Fv片段包括通过一肽链接器所连接的VH链及VL链。通过构建包括编码通过一寡核苷酸所连接的VH结构域及VL结构域的DNA序列的一结构基因来制备单链抗原结合蛋白(single-chain antigen binding protein,sFv)。将所述结构基因插入一表达载体,随后将其引入诸如E.coli的一宿主细胞。所述重组宿主细胞合成具有连接两个V结构域的一链接器肽的单一多肽链,例如,以下文献描述制备sFv的方法:[维特楼及非普勒,Methods 2:97-105(1991);波德等人,Science 242:423-426(1988);佩克等人,Bio/Technology 11:1271-77(1993);以及美国专利第4,946,778号,其通过引用整体并入本文中。

[0133] 抗体片段的另一种形式是编码一单一互补决定区(CDR)的肽。CDR肽("最小识别单位")可通过构建编码感兴趣的抗体的CDR的基因而获得。例如,通过使用聚合酶链反应,自抗体产生细胞的RNA合成可变区,以制备此种基因。参见,例如,拉里克及弗赖[Methods,2:106-10(1991)]。

[0134] 如所提及的,抗体片段可包括被称为"Fcab"的抗体的Fc区。此种抗体片段通常包括抗体的CH2-CH3结构域。Fcab经工程改造以在抗体的一结构环区域,即在重链的CH3区域中包括至少一修饰。例如,此种抗体片段可如下制备:提供编码包括至少一结构环区(例如,Fc区)的抗体的核酸、修饰所述至少一结构环区的至少一核苷酸残基、在一表达系统中转移经修饰的核酸、表达经修饰的抗体、将经表达的修饰抗体与一表位接触,以及确定经修饰的抗体是否结合表位。参见,例如,美国专利第9,045,528号及第9,133,274号,其通过引用整

体并入本文中。

[0135] 非人源(例如,鼠源)抗体的人源化形式是免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段(例如Fv、Fab、Fab'、F(ab')sub.2或抗体的其他的抗原结合子序列)的嵌合分子,其包括衍生自非人类免疫球蛋白的最小序列。人源化抗体包括人类免疫球蛋白(受体抗体),其中形成受体的一互补决定区(CDR)的残基被一非人类物种(供体抗体)的CDR残基所取代,所述非人类物种的CDR(受体抗体),所述非人类物种例如具有所需特异性、亲和力及能力的小鼠、大鼠或兔子。在一些情况下,人类免疫球蛋白的Fv框残基被相应的非人类残基所替代。人源化抗体亦可包括在受体抗体或输入的CDR或框序列中皆未发现的残基。通常,人源化抗体将包括至少一可变域的基本上全部,并且通常是两个可变域,其中所有的或基本上所有的CDR区对应于非人类免疫球蛋白的彼等,以及所有的或基本上所有的FR区是人类免疫球蛋白共有序列。人源化抗体优选亦包括至少一部分的免疫球蛋白恒定区(Fc),通常是人类免疫球蛋白的恒定区[琼斯等人,Nature,321:522-525(1986);里希曼等人,Nature,332:323-329(1988);以及普雷斯塔,Curr.Op.Struct.Biol.,2:593-596(1992)]。

[0136] 非人源化抗体的人源化方法是本领域众所周知的。通常,人源化抗体具有自非人的来源所引入的一或多个氨基酸残基。此等非人类氨基酸残基通常被称为输入残基,其通常取自一输入可变域。人性化可基本上依照温特及其同事的方法所进行[琼斯等人,Nature,321:522-525(1986);里希曼等人,Nature 332:323-327(1988);Nature 332:323-327(1988);尔侯因等人,Science,239:1534-1536(1988)],通过使用啮齿动物的CDR或CDR序列替代人类抗体的相应序列。因此,此种人源化抗体是嵌合抗体(美国专利第4,816,567号),其中基本上少于一完整的人类可变域已被来自一非人类物种的相应序列取代。在实施中,人源化抗体通常是人类抗体,其中一些CDR残基及可能的某些FR残基被啮齿动物的抗体中类似位点的残基所取代。

[0137] 人类抗体亦可使用本领域已知的各种技术而备置,包括噬菌体展示文库[虎根布及温特,J.Mol.Biol.227:381(1991);马克斯等人,J.Mol.Biol.222:581(1991)]。科尔等人及博纳等人的技术亦可用于制备人类单克隆抗体(科尔等人,单克隆抗体及癌症治疗,Alan R.Liss,p.77(1985)以及博纳等人,J.Immunol.,147(1):86-95(1991)]。类似地,可通过将人类免疫球蛋白基因座引入转基因动物中来制备人类抗体,所述转基因动物例如其中内源性免疫球蛋白基因已部分地或完全失活的小鼠)。挑战后,观察到人类抗体产生,在各方面皆与人类所见相似,包括基因重组、组合及抗体受体库。此方法在例如美国专利第5,545,807号;第5,545,806号;第5,569,825号;第5,625,126号;第5,633,425号;第5,661,016号,以及以下科学刊物的内容中进行描述:马克斯等人,Bio/Technology 10:779-783(1992);龙贝格等人,Nature 368:856-859(1994);莫里森,Nature 368 812-13(1994);菲什维尔德等人,Nature Biotechnology 14:845-51(1996);纽伯格,Nature Biotechnology 14:826(1996);以及龙贝格及胡萨尔,Intern.Rev.Immunol.13,65-93(1995)。

[0138] 适用于本发明的抗PD1抗体可使用本领域众所周知的方法来产生,尤其是根据上文的详细描述。或者,可使用本领域公认的抗PD1抗体。抗PD1抗体的实例公开于例如托帕尔仁等人,NEJM 2012、美国专利第7,488,802号;第8,008,449号;第8,609,089号;第6,808,710号;第7,521,051号;以及第8168757号、美国专利申请公开第20140227262号;第20100151492号;第20060210567号;以及第20060034826号以及国际专利申请公开第

WO2008156712号;以及第WO2010089411号;第WO2010036959号;第WO2011159877号;第WO2013/019906号;第WO2014159562号;第WO2011109789号;第WO01/14557号;第WO2004/004771号;以及WO2004/056875号,其内容通过引用并入本文中。

[0139] 可根据本发明的一些实施例使用的特异性抗PD1抗体包括,但不限于:

[0140] 尼武单抗(Nivolumab,亦称为MDX1106、BMS-936558、ONO-4538),通过BMY以奥普迪沃(Opdivo)的形式出售,其为一完整的人类IgG4抗体,具有WHO药物信息,Vol.27,No.1,第68-69页(2013)中所述的结构,其通过其配体PD-L1及PD-L2与PD-1结合并阻断PD-1的激活;

[0141] 匹地珠单抗(Pidilizumab,亦称为CT-011、hBAT、hBAT-1,通过CureTech生产),一种结合PD-1的人源化单克隆IgG1抗体;

[0142] AMP-514(亦称为MEDY-0680,通过AZY及MedImmune生产),一种结合PD-1的人源化单克隆IgG4抗体。

[0143] PCT专利申请第WO2008/156712号中描述人源化抗体h409A11、h409A16及h409A17。

[0144] 根据一具体实施例,抗PD-1是派姆单抗(亦称为MK-3475、Keytruda、SCH 900475,由Merck生产)。一人源化单克隆IgG4抗体,具有WHO药物信息,Vol.27,No.2,第161-162页(2013)中所述的结构,其通过其配体与PD-1结合并阻断PD-1的激活;

[0145] 如上所述,本教导考虑使用化学疗法来治疗疾病。实例包括但不限于吉西他滨、FOLFIRINOX、厄洛替尼、5-氟尿嘧啶、紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、卡培他滨(capecitabine)、奥沙利铂顺铂(oxaliplatin cisplatin)、FOLFOXIRI、奈米颗粒白蛋白结合太平洋紫杉醇(abraxane)、抗CD40抗体、奥维戈单抗(oregovomab)、奈非那韦(Nelfinavir)、西妥昔单抗(cetuximab)、替加氟(tegafur)、白叶酸(leucovorin,LV)、爱莱诺迪肯及其组合。

[0146] 根据一具体实施例,所述化学疗法是爱莱诺迪肯,一拓扑异构酶抑制剂。

[0147] 爱莱诺迪肯通过酯酶转化为活性更高的代谢产物SN-38。爱莱诺迪肯的化学名称为(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧代1H-吡喃并[4',4'-:6,7]-吲哚并[1-2,b]喹啉-9-基-[1,4'双哌啶]-1'-羧酸盐((S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo1H-pyrano[4',4'-:6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4'bipiperidine]-1'-carboxylate)。爱莱诺迪肯盐酸盐三水合物(Irinotecan hydrochloride trihydrate)的名称亦被称为CPT-11以及商品名称CAMPTOSAR®。

[0148] 拓扑异构酶抑制剂(topoisomerase inhibitor)可为喜树碱(camptothecin),其与生物兼容性聚合物例如一环糊精或环糊精类似物(例如,经磺化的环糊精)偶联。例如,拓扑异构酶抑制剂可为与喜树碱、爱莱诺迪肯、SN-38或其他的拓扑异构酶1抑制剂化合物进行化学结合的含有环糊精的聚合物。环糊精-喜树碱偶联的拓扑异构酶1抑制剂可以药学上可接受的剂量给药,包括每周给药6、12或18mg/m^2,或者每两周给药12、15或18mg/m^2。喜树碱-环糊精偶联拓扑异构酶1抑制剂(例如,含有环糊精的聚合物与喜树碱的偶联物,称为"CRLX101")以及制备其相关中间体的实例公开于例如格林瓦尔德等人,Bioorg.Sci.Chem,1998,6,551-562,以及美国专利申请第2010/0247668号、美国专利申请第2011/0160159号以及美国专利申请第2011/0189092号中。

[0149] 拓扑异构酶抑制剂亦可为诸如爱莱诺迪肯、喜树碱或拓扑替康(topotecan)的拓

扑异构酶抑制剂的一脂质体制剂。脂质体爱莱诺迪肯(例如MM-398,亦称为“nal-IRI”)是一种高度稳定的爱莱诺迪肯的脂质体制剂,在细胞周期更敏感的S期期间,可将爱莱诺迪肯及肿瘤中的活性代谢物SN-38持续暴露于一较高比例的细胞中。MM-398是脂质体爱莱诺迪肯,在多种癌症类型中皆显示有希望的临床前及临床活性,且与5-FU/LV组合使用最近在美国批准,用于吉西他滨基的治疗的疾病进展后转移性胰脏腺癌患者。相较于单独爱莱诺迪肯,nal-IRI具有一扩展的PK分布,且MM-398及SN-38的局部肿瘤暴露时间较长。由于自正常组织中清除SN-38的速度较自肿瘤中清除的速度快,因此可假设,相对于MM-398,延迟给药的维利帕尼(veliparib)在无同时存在维利帕尼毒性的情况下,可使所预期的最大的经爱莱诺迪肯诱导的毒性的窗口通过。然而,SN-38的肿瘤水平预计在随后的维利帕尼给药后会持续,因此维持此两种药物同时作用于肿瘤组织并维持协同作用的能力。

[0150] 一种合适的脂质体Top1抑制剂制剂是脂质体爱莱诺迪肯,可以商标名ONIVYDE®而取得。(爱莱诺迪肯脂质体注射剂)(梅里马克医药公司(Merrimack Pharmaceuticals,Inc.),剑桥,麻萨诸塞州),在FDA批准之前已预先指定为“MM-398”,以及与ONIVYDE具有生物等效性的脂质体爱莱诺迪肯产品。所述ONIVYDE/MM-398(爱莱诺迪肯脂质体注射液)包括爱莱诺迪肯,其是一种爱莱诺迪肯硫糖酯盐(irinotecan sucrosofate salt),包裹在脂质体中供静脉使用。药物脂质体是直径约110nm的小的单层脂质双层微脂粒,其囊封一含水空间,其中含有呈一凝胶状或沉淀状态的爱莱诺迪肯,为硫糖酯盐。脂质体载体是由6.81mg/mL的1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DSPC);2.22mg/mL的胆固醇;及0.12mg/mL的甲氧基封端的聚乙二醇(MW 2000)-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(MPEG-2000-DSPE)所组成。各毫升亦含有4.05mg/mL的2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)作为一缓冲剂;8.42mg/mL的氯化钠作为等渗试剂,据信,ONIVYDE/MM-398包含约80,000个爱莱诺迪肯的分子,呈一凝胶或沉淀状态,为硫糖酯盐,囊封在直径约100nm的脂质体中。

[0151] 吉西他滨(例如,Gemzar™)或吉西他滨基的化学疗法,例如与其他的药物组合或与放射线组合(此称为化学放射),所述其他的药物例如结合白蛋白的紫杉醇(Abraxane)、厄洛替尼(Tarceva)或卡培他滨(Xeloda)。

[0152] 如本文中所使用,“白叶酸”是指通常与奥尼维德®及5-FU组合给药的亚叶酸。

[0153] 5-FU是一胸苷酸合酶(thymidylate synthase,TS)抑制剂。中断此酶的作用会阻断嘧啶胸腺的合成,其是DNA复制所需的核苷。胸苷酸合成酶使脱氧尿苷单磷酸酯(dUMP)甲基化,形成胸苷单磷酸酯(dTMP)。给药5-FU会导致dTMP缺乏,因此快速分裂的癌细胞会通过无胸腺嘧啶而死亡。亚叶酸钙提供还原性亚叶酸的一外源,因此稳定5-FU-TS复合物,从而增强5-FU的细胞毒性。5-FU以商标名Adrucil出售。

[0154] 根据一具体实施例,化学疗法包含多种化学治疗剂,例如至少2种或至少3种,例如2种、3种、4种、5种化学治疗剂。

[0155] 根据一具体实施例,化学疗法包含爱莱诺迪肯(例如,经脂质体包覆的,例如,奥尼维德®)、5-FU及白叶酸。

[0156] 根据一具体实施例,所述治疗不包括奥沙利铂。

[0157] 可将上述的肽、抗体及化学疗法(“试剂”)本身或以与合适的载体或赋形剂混合的一药物组合物的形式施予受试者。可将各试剂配制成单独的制剂,或者将其中的至少一些

组合成单一制剂。

[0158] 如本文中所使用,“药物组合物”是指一或多种本文中所述的活性成分与其他的化学成分的制剂,所述其他的化学成分例如生理上合适的载体及赋形剂。一药物组合物的目的是协助将一化合物向一生物体的给药。

[0159] 本文中的术语“活性成分”是指对生物学效应负责的试剂,例如SEQ ID NO:1,派姆单抗、爱莱诺迪肯(例如,经脂质体包覆的,例如,奥尼维德®)、5-FU及白叶酸。

[0160] 在下文中,可互换使用的短语“生理上可接受的载体”及“药学上可接受的载体”是指不会对一生物造成明显刺激且不会消除所给药的化合物的生物活性及特性的一载体或一稀释剂。此等短语中包括一佐剂。

[0161] 本文中的术语“赋形剂”是指添加至一药物组合物中以进一步协助一活性成分的给药的一惰性物质。赋形剂的实例包括,但不限于,碳酸钙、磷酸钙、各种糖及各种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油及聚乙二醇。

[0162] 药物的配制及给药的技术可在的麦克出版公司的“雷明顿的药物科学”(Remington's Pharmaceutical Sciences),伊斯顿,宾夕法尼亚州,最新版本中找到,其通过引用并入本文中。

[0163] 合适的给药途径可例如包括口服、直肠、透粘膜,尤其是经鼻、肠或肠胃外给药,包括肌肉内、皮内、皮下及髓内注射以及鞘内、直接心室内、心内,例如进入向右心室腔或向左心室腔、进入普通冠状动脉、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。

[0164] 或者,可例如通过将药物组合物直接注射至一患者的组织区域中,以局部而非全身性的方式施予药物组合物。

[0165] 根据一具体实施例,本发明的肽或包含其的药物组合物是经皮下给药。

[0166] 根据一具体实施例,抗PD-1抗体(例如,派姆单抗)或包含所述抗PD-1抗体的药物组合物是经静脉内给药。

[0167] 根据一具体实施例,化学疗法或包含所述化学疗法的一药物组合物是经静脉内给药。

[0168] 本发明的一些实施例的药物组合物可通过本领域众所周知的方法来制备,例如,通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣锭制备、磨细、乳化、包覆、包埋或冻干方法。

[0169] 因此,根据本发明的一些实施例使用的药物组合物可使用包含赋形剂及助剂的一或多种生理上可接受的载体,并以常规方式配制,所述赋形剂及助剂协助将活性成分加工成可药用的制剂。合适的制剂是取决于所选择的给药途径。

[0170] 适用于本发明某些实施例的药物组合物包括其中有效成分的有效含量达到预期目的的组合物。更具体地,根据特定的实施例,一治疗有效量是指有效预防、减缓或改善一疾病(即转移性胰脏腺癌)的症状或延长待治疗的受试者的存活率的活性成分的量。

[0171] 根据具体实施例,本发明的肽或包含其的药物组合物以0.1至10mg/kg体重、0.1至2mg/kg体重、0.1至1mg/kg体重的剂量范围内的剂量给药。体重,介于0.3到10mg/kg体重之间,介于0.3到2之间。

[0172] 根据一具体实施例,BL-8040是以1-2mg/kg体重的剂量给药。

[0173] 根据一具体实施例,BL-8040是以1.25-1.5mg/kg体重的剂量给药。

[0174] 根据一具体实施例,BL-8040是以1.25mg/kg体重的剂量给药。

[0175] 根据一具体实施例,BL-8040是经皮下给药(SC)。

[0176] 根据一具体实施例,抗PD-1,例如派姆单抗,是以以下的剂量范围给药:介于0.001与30mg/kg体重之间、介于0.001与20mg/kg体重之间、介于0.001与10mg/kg体重之间、介于0.001与至1mg/kg体重之间、介于0.01与30mg/kg体重之间、介于0.01与20mg/kg体重之间、介于0.01与10mg/kg体重之间、介于0.01与1mg/kg体重之间、介于0.1与30mg/kg体重之间、介于0.1与20mg/kg体重之间、介于0.1与10mg/kg体重之间、介于0.1与5mg/kg体重之间、介于1与约30mg/kg之间、介于1与约20mg/kg之间或介于2与约10mg/kg之间、介于0.5与约30mg/kg之间、介于0.5与约20mg/kg之间、介于0.5与约20mg/kg之间、介于1与约5mg/kg之间、介于1与约5mg/kg之间。

[0177] 根据一具体实施例,所述抗PD-1例如,派姆单抗是以2.85mg/kg的剂量给药。

[0178] 根据一具体实施例,所述抗PD-1例如,派姆单抗是以1至500mg、1至400mg、1至300mg、1至200mg、10至500mg、50至500mg、100至500毫克、100至300毫克或150至450毫克的剂量给药。

[0179] 根据一具体实施例,抗PD-1例如,派姆单抗是经静脉静脉内给药(IV)。

[0180] 根据一具体实施例,抗PD-1是以200mg的一固定剂量给药。

[0181] 根据一具体实施例,所述化学疗法是经静脉内给药。

[0182] 根据一具体实施例,根据本领域已知的耐受剂量施予化学疗法。

[0183] 根据一具体实施例,剂量是70mg/m^2的奥尼维德®、400mg/m^2的白叶酸及2400mg/m^2的氟尿嘧啶。

[0184] 给药方案可为如下:

[0185] 静脉注射(IV)奥尼维德®历时90分钟,之后静脉注射400mg/m^2的白叶酸历时30分钟,然后静脉注射2400mg/m^2的氟尿嘧啶历时46小时,每两周一次。

[0186] 根据一具体实施例,所述治疗包括使用所述肽的一单药治疗期,之后是使用所述肽、所述抗PD-1及所述化学疗法的组合治疗。

[0187] 如本文中所使用,“单一疗法”是指单一药物用于治疗癌症的用途。所述术语不排除使用其他的药物来治疗与疾病本身无关的症状。例如,仍然考虑在单一疗法期间使用镇痛药及/或抗组织胺药及/或抗呕吐药。所述术语不包括在单一疗法期间使用抗癌药(定义为抗癌药)。

[0188] 根据一具体实施例,单一疗法的时间段是长达7天。

[0189] 根据一具体实施例,单一疗法的时间段是5天(例如每天)。

[0190] 如本文中所使用,“组合治疗”是指例如在本发明的一实施例中使用多种抗癌药(肽、化学疗法、抗PD-1)。

[0191] 根据一具体实施例,与所述化学疗法及所述抗PD-1的组合治疗是在第6至10天开始。

[0192] 根据一具体实施例,与所述化学疗法及所述抗PD-1的组合治疗是在第8天开始。

[0193] 根据一具体实施例,所述组合治疗是每2周重复一次所述化学疗法,且每3周重复一次所述抗PD-1。

[0194] 根据一具体实施例,在单一疗法时期施予肽,之后施予抗体及化学疗法。

[0195] 根据一具体实施例,与所述肽的组合治疗是在第10天开始、每周两次且非连续日,相隔48小时(任选地在所述化学疗法后至少24小时)。

[0196] 根据一具体实施例,单一疗法是在第1至5天进行,每天给药。

[0197] 不受理论的束缚,建议细胞毒性的化学疗法诱导肿瘤死亡并减轻肿瘤负担。细胞毒性的化学疗法可能诱导免疫原性细胞死亡,导致新的肿瘤反应性T细胞克隆的激活及扩增。BL-8040协助此等T细胞向所述肿瘤核心的浸润。BL-8040减少T-reg及(髓样衍生的抑制细胞)MDSC,且因此减少免疫抑制性微环境派姆单抗维持/恢复肿瘤内T细胞的激活。

[0198] 以下为本发明的一些示例性实施方案:

[0199] 1.一种在有需要的一受试者中治疗转移性胰脏腺癌的方法,其特征在于:所述方法包括:向所述受试者施予SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,从而进行治疗所述转移性胰脏腺癌。

[0200] 2.一种SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各者的一治疗有效量,其特征在于:用于治疗有需要的一受试者的转移性胰脏腺癌。

[0201] 3.一种制品,其特征在于:所述制品包括:SEQ ID NO:1所示的肽、一抗PD-1及一化学疗法的各个的一治疗有效量,用于治疗转移性胰脏腺癌。

[0202] 4.如实施方案1至3中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述抗PD-1是派姆单抗。

[0203] 5.如实施方案1至4中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述所述化学疗法包括多种化学治疗剂。

[0204] 6.如实施方案1至5中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述化学疗法包括:爱莱诺迪肯、氟尿嘧啶及白叶酸。

[0205] 7.如实施方案1至6中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述爱莱诺迪肯是脂质体包裹的。

[0206] 8.如实施方案1至7中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述爱莱诺迪肯是奥尼维德®。

[0207] 9.如实施方案1至8中任一项所述的方法或治疗有效量或制品,其特征在于:所述肽是经皮下给药。

[0208] 10.如实施方案1至9中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述肽是以1.25mg/kg的一剂量给药。

[0209] 11.如实施方案1至10中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述抗PD-1是经静脉内给药。

[0210] 12.如实施方案1至11中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述抗PD-1是以200mg的一剂量给药。

[0211] 13.如实施方案1至12中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述化学疗法是经静脉内给药。

[0212] 14.如实施方案1至13中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述治疗包括:使用所述肽的一单药治疗期,之后是使用所述肽、所述抗PD-1及所述化学疗法的一组合治疗。

[0213] 15.如实施方案1至14中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述化学

疗法与所述抗PD-1的所述组合治疗是在第8天开始。

[0214] 16.如实施方案14或15所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述组合治疗是每2周重复一次使用所述化学疗法及每3周重复一次使用所述抗PD-1。

[0215] 17.如实施方案15所述的方法或治疗有效量,其特征在于:使用所述肽的所述组合治疗是在第10天开始、每周两次且非连续日,相隔48小时。

[0216] 18.如实施方案1至17中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述单药治疗是每天1-5天进行的。

[0217] 19.如实施方案18所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述治疗进一步包括一抗组织胺药及任选的止痛药。

[0218] 20.如实施方案1至19中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述组合治疗至多可继续进行35次治疗。

[0219] 21.如实施方案1至20中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述受试者针对所述转移性胰脏腺癌是在第一线治疗后。

[0220] 22.如实施方案21所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述第一线治疗包括一吉西他滨基的化学疗法。

[0221] 23.如实施方案1至21中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述转移性胰脏腺癌是无法被切除。

[0222] 24.如实施方案1至21中任一项所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述转移性胰脏腺癌是胰脏导管腺癌。

[0223] 25.如实施方案24所述的方法或治疗有效量,其特征在于:所述转移性胰脏导管腺癌包括导管内乳突状黏液性肿瘤。

[0224] 因此,以下是本发明的具体实施例:

[0225] 派姆单抗(MK-3475)注射溶液是一无菌、无致热的水溶液,以一次性使用的第I型玻璃小瓶提供,其中包括100mg/4mL的派姆单抗(MK-3475)。所述产品是不含防腐剂的溶液,其基本上不含外来颗粒。

[0226] 化学疗法:奥尼维德®/5-FU/LV

[0227] 奥尼维德是一注射剂:43mg/10mL爱莱诺迪肯游离碱,呈白色至微黄色,分布在单剂量小瓶中的不透明的脂质体分散液。

[0228] 氟尿嘧啶注射剂是以药物大包装的形式提供,包括2.5g/50mL(50mg/mL)氟尿嘧啶的小瓶。

[0229] 用于注射的白叶酸是以一无菌的冻干粉提供。350毫克的小瓶是不含防腐剂。针对350mg的小瓶,无活性成分的是140mg/瓶的氯化钠。在制备过程中,使用氢氧化钠及/或盐酸将pH值调节至大约8.1。1mg的白叶酸钙含有0.002mmol的白叶酸钙及0.002mmol的钙。

[0230] BL-8040通过每天1.25mg/kg的SC注射作为单一疗法并持续5天,从第1天至第5天每天开始给药。受试者在早晨每天一次接受BL-8040的SC注射。可使用带有或不带有止痛药的用药前的全身性抗组织胺药进行给药,以最小化与BL-8040相关的局部注射部位反应及/或全身性反应的发生。

[0231] 根据一具体实施例,BL-8040注射部位旋转以最小化任何局部注射部位反应的严重性。倘若重建后的剂量体积大于2ml,则将注射量拆分,以使每次注射量小于2ml;根据治

疗专业的判断,可拆分单剂量给药并注射致多个部位。根据一具体实施例,相同的说明书适用于治疗的组合期。

[0232] 应当理解,根据一具体实施例,在施予下一次BL-8040注射剂之前所检测的WBC显着增加(例如,WBC>60,000/μL)的情况下,跳过BL-8040注射剂及/或白细胞停滞的证据。倘若无白细胞停滞的迹象及/或WBC降至≤60,000/μL,则可恢复BL-8040的治疗。

[0233] 在单药治疗之后,将BL-8040与派姆单抗的组合治疗,其治疗周期为3周,而化学疗法的治疗周期为2周。根据一具体实施例,剂量如下:

[0234] 在组合治疗期间,BL-8040是每周两次且分别在非连续日,化疗后相隔48小时及至少24小时给药,作为早晨的SC注射。

[0235] 派姆单抗的治疗在单一治疗期后开始,且是组合治疗的一部分。在组合治疗期间,每3周治疗的第1天使用30分钟的静脉注射剂量,以200mg剂量施予派姆单抗。根据一具体实施例,由于给药因素,派姆单抗可在所排定的各周期第1天之前或之后至多3天给药。

[0236] 根据一具体实施例,使用30分钟的IV注射,以200mg的剂量施予派姆单抗。考虑输液泵的可变性,允许在-5分钟及+10分钟之间的一窗口(即,输液时间是30分钟-5分钟/+10分钟)。

[0237] 应当理解且根据一具体实施例,当在施予BL-8040的同一天提供派姆单抗时,则在派姆单抗注射结束后1小时(±0.5小时)施予BL-8040。

[0238] 应当理解且根据一具体实施例,当在化疗的同一天提供派姆单抗时,则应首先施予派姆单抗,之后再进行所述化疗。

[0239] 根据一具体实施例,在LV及5-FU之前施予奥尼维德。每2周,在90分钟内以IV注射70mg/m^2的奥尼维德,之后在30分钟内进行IV注射400mg/m^2的LV,之后在46小时内IV注射2400mg/m^2的5-FU。UGT1A1*28等位基因的同型合子的患者将以50mg/m^2的剂量开始施予奥尼维德®,倘若之后可耐受(例如35个周期之后),则可增加剂量。

[0240] 图1显示根据本发明的一实施例的一具体治疗方案。

[0241] 可在执行本文所述的方案的任何时间,例如在至少1、2、3、5、10或更多个治疗周期之后(例如,如图1所示)进行功效测试。为了清楚起见,一周期是指组合治疗,例如,根据派姆单抗的三周周期的治疗方案。

[0242] 功效测试

[0243] 影像评估

[0244] 影像是用于评估反应。例如,可使用CT或MRI。在整个治疗过程中,对于各受试者应使用相同的成像方法。

[0245] 根据一具体实施例,可在以下的时间点进行影像评估:

[0246] 选择治疗受试者的时间。

[0247] 第5天,单药治疗期结束时。

[0248] 在第2周期结束时进行组合治疗,之后每3个周期进行一次组合治疗直至一年的治疗(第17周期),然后每4个周期进行一次组合治疗直至治疗结束。

[0249] 根据一具体实施例,RECIST 1.1适于考虑免疫治疗剂的治疗所见的独特的肿瘤反应特征。诸如派姆单抗及BL-8040之类的药物可能通过增强内源性癌症特异性免疫反应而产生抗肿瘤作用。使用此种方法所观察到的反应模式可能会超出使用细胞毒性制剂所观察

到的典型的反应时间的范围,且可在肿瘤负荷最初增加甚至出现新病变后所显现的一临床反应:

[0250] • 倘若放射影像检查证实最初的进行性疾病,则应在≥4周后重复进行肿瘤评估,以确诊进行性疾病,并可选择继续进行以下的治疗。

[0251] • 倘若重复影像显示相较于最低点,肿瘤负荷增加不到20%,则稳定或改善先前的新病变(倘若被确定为导致初始进行性疾病的原因),以及稳定/改善的非靶病变(倘若被确定为导致初始进行性疾病的原因),可继续/恢复治疗。

[0252] • 倘若重复影像确认是由于以下任何一种情况而导致进行性疾病,受试者则应停止治疗。

[0253] • 在确定肿瘤负担是否增加或减少时,应考虑所有的靶病变以及非靶病变。

[0254] 在重复影像中确定为进行性疾病的情况:

[0255] • 相较于最低点,肿瘤负担仍然增加≥20%,且绝对增加至少5mm

[0256] • 导致最初进行性疾病的非靶标病变更为严重(定性)

[0257] • 导致最初进行性疾病的新病变更为严重(定性)

[0258] • 自上次评估以来的其他的新病变。

[0259] 在具有放射性进行性疾病的初始证据的受试者中,由治疗医师酌情决定是否继续对受试者进行治疗直至获得重复的影像为止。此临床判断决定应基于受试者的整体临床状况,包括表现状态、临床症状及实验室数据。倘若受试者符合以下标准所定义的临床稳定状态,则可在等待进行性疾病的确认之前继续接受治疗:

[0260] • 缺乏指示疾病进展的体征及症状

[0261] • ECOG表现状态并未下降

[0262] • 缺乏疾病的快速发展

[0263] • 在关键的解剖部位(例如,脐带压迫)缺乏进行性肿瘤,需要紧急的替代性医疗干预。

[0264] 在可行的情况下,除非确定进展,否则不应该中断受试者的治疗。尽管初始的放射性进展考虑观察到某些受试者在免疫治疗开始后的最新数月可能会出现短暂的肿瘤快速生长,但随后出现疾病反应,则可继续治疗。某些受试者在开始免疫治疗后的最初几个月中可能会出现短暂的肿瘤发作。被认为临床不稳定的受试者无需进行重复成像以确认进行性疾病。

[0265] 倘若医师评估疾病进展且受试者在临床上是稳定的(如上所述),则由医师酌情决定在第一次肿瘤影像指示进行性疾病后至少4周继续治疗受试者,并对受试者进行成像。然后,医师将对irRECIST进行跟踪,以确定后续的肿瘤影像是否证实进行性疾病。具有不确定的疾病进展的受试者可继续治疗,并遵循常规的影像时间表间隔,直至证实进展为止,前提为其符合上述详细的条件。

[0266] irRECIST疾病的评估

[0267] 如上所述,倘若肿瘤影像显示初始的疾病进展,则研究点可选择继续治疗,≥4周后重复影像,并根据irRECIST评估肿瘤反应或已确认的进展。

[0268] 活组织切片分析

[0269] 根据一具体实施例,可在筛查时进行活组织切片,并进行以下的检查:肿瘤突变负

担(tumor mutation burden,TMB)、PD-L1及DNA错配修复状态。

[0270] 血液采样与处理

[0271] 收集样品以用于安全性及功效分析,例如,CBC、抗药物抗体效价及确定BL-8040血浆浓度。

[0272] 倘若需要,本发明的一些实施例的组合物可存在于包装或分配器装置中,例如一FDA批准的试剂盒,其可包括一或多种含有活性成分的单位剂型。例如,包装可包括金属或塑料箔,诸如一泡罩包装。包装或分配器装置可随附给药说明书。包装或分配器亦可容纳与容器相关的公告,其形式由一政府机构规定,用于规范药品的制备、使用或销售,所述公告反映所述机构对于组合物或人类的形式或兽医管理的批准。例如,此类公告可为经美国食品及药物管理局所批准用于处方药的标签,亦可为经批准的产品嵌入件。如上文进一步详述,亦可制备包含配制在一相容的药物载体中的本发明的制剂的组合物,将其置放在一适当的容器中,并贴上标签以治疗一指定的病症。

[0273] 如本文中所使用,术语“约”是指约10%。

[0274] 术语“包括(comprises)”、“包括(comprising)”、“包括(includes)”,“包括(including)”,“具有”及其共轭词意指“包括但不限于”。

[0275] 术语“由...所组成”是指“包括并限于”。

[0276] 术语“基本上由...所组成”是指所述组合物、方法或结构可包括额外的成分、步骤及/或部分,但前提是额外的成分、步骤及/或部分不会实质地改变所要求保护的组合物、方法或结构的基本及新颖特征。

[0277] 如本文中所使用,除非上下文另有指出,单数形式“一(a)”、“一(an)”及“所述”包括复数引用。例如,术语“一化合物”或“至少一化合物”可包括多种化合物,包括其混合物。

[0278] 在整个本申请中,本发明的各实施例可以范围格式呈现。应当理解,范围格式的描述仅是为了方便及简洁,而不应被解释为对本发明范围的不灵活的限制。因此,应将范围的描述视为已具体公开所有可能的子范围以及所述范围内的各数值。例如,对于范围自1至6的描述应被视为已具体公开自1至3、自1至4、自1至5、自2至4、自2至6、自3至6的子范围,以及所述范围内的个别数字,例如1、2、3、4、5及6。此与范围的广度无关。

[0279] 每当在本文中指示数值范围时,其意在包括在所指示的范围内的任何引用的数字(分数或整数)。短语在第一指示数字与第二指示数字之间的“范围(ranging)/范围(ranges)”以及“自”第一指示数字“至”第二指示数字的“范围(ranging)/范围(ranges)”在本文中可互换使用,且意在包括第一指示数字及第二指示数字以及在其之间的所有小数及整数。

[0280] 如本文中所使用,术语“方法”是指用于完成一给定任务的方式、手段、技术及过程,包括,但不限于化学、药理学、生物学、生化及医学领域的从业者已知或容易从已知方式、手段、技术及程序发展起来的彼等方式、手段、技术及程序。

[0281] 应当理解,为清楚起见在单独的实施例的上下文中所描述的本发明的某些特征亦可在单一实施例中组合提供。相反地,为简洁起见,在单一实施例的上下文中描述的本发明的各种特征,亦可单独地或以任何合适的子组合或在本发明的任何其他所述的实施例中合适地提供。在各种实施例的上下文中所描述的某些特征不应被认为是彼等实施例的必要特征,除非所述实施例在无彼等要素的情况下是不起作用的。

[0282] 上文所描述以及如以下权利要求书所请求保护的本发明的各种实施例及方面在以下实例中得到实验的支持。

[0283] 实例

[0284] 现在参考以下实例,其与上述一起以非限制性方式示出本发明的一些实施例。

[0285] 实例1

[0286] 目的

[0287] 研究的目的是评估BL8040/派姆单抗与脂质体爱莱诺迪肯(奥尼维德®)/5-氟尿嘧啶/白叶酸(5-FU/LV)组合治疗转移性胰脏腺癌的效果及安全性。使用血液及肿瘤组织样本进一步研究BL-8040单独或组合使用时的作用机理。

[0288] 研究终点

[0289] 主要终点

[0290] 根据在实体瘤内的反应评价标准(RECIST)v1.1所确定的客观反应率(Objective Response Rate,$ORR_{RECIST1.1}$)。

[0291] 次要端点

[0292] • 根据irRECIST标准所确定的客观反应率($ORR_{irRECIST}$)。

[0293] • 作业系统。

[0294] • PFS。

[0295] • 根据RECISIT 1.1($DC_{RECIST1.1}$)的疾病控制是被定义为部分反应(partial responses,PRs)、多个CR及多个SD的总和。

[0296] 安全性和耐受性

[0297] • 多个TEAE

[0298] • 实验室安全数据

[0299] • 生命体征

[0300] • ECG

[0301] • 身体的检查(physical examination,PE)

[0302] • 整体及归因于AE的早期研究终止

[0303] 探察的

[0304] • 基线上肿瘤标志物(CA19-9)的变化。

[0305] • 进一步的肿瘤组织分析。

[0306] 实例2

[0307] 研究设计

[0308] 此为用于罹患转移性胰脏腺癌的受试者的一项开放-标签、单臂、第IIa期研究。所述研究包括两个时期:

[0309] • 单药治疗期:一周,在第1至5天使用BL-8040进行治疗

[0310] • 组合治疗:

[0311] 每2周使用奥尼维德®/5-FU/LV一次、每3周使用派姆单抗一次,每周使用BL-8040两次。

[0312] 纳入以吉西他滨基的化学疗法进行第一线治疗后所进展的转移性胰脏腺癌患者,

并接受BL-8040单一疗法治疗5天,之后组合治疗BL-8040、派姆单抗及化学疗法。在单药治疗期间,符合条件的受试者在第1至5天每天接受SC注射BL-8040(1.25mg/kg)。

[0313] 自第8天开始,受试者将开始一组合阶段,所述组合阶段包括:

[0314] • 每两周IV注射70mg/m^2的奥尼维德®,持续90分钟,之后IV注射400mg/m^2的白叶酸(LV),持续30分钟,然后IV注射2400mg/m^2的氟尿嘧啶(5-FU),持续46小时。

[0315] • 每三周一次200mg的派姆单抗。

[0316] • 自第10天开始,每周两次BL-8040,且至少在化学疗法给药后24小时内。

[0317] 组合治疗最多可继续进行35种治疗(约两年),或直至进展、临床恶化或提早终止,以先到者为准。

[0318] 一独立的数据监控委员会(data monitoring committee,DMC)根据DMC章程审查经累积的研究数据,以确保受试者的健康。在整个研究过程中,对于严重不良事件(serious AE,SAE)进行连续性监控。

[0319] 当前6位受试者以及可能交错至12位受试者(安全性剂量限制毒性(Dose-Limiting Toxicity,DLT)群组)已完成28天的包括单药治疗及组合治疗的治疗时,通过独立DMC进行受试者累积数据的安全性检查。下面呈现DMC用于审核安全性DLT群组所使用的规范:

[0320] • 倘若在第一个治疗周期中,于6位受试者中就有0位经历DLT,则组合治疗将被视为具有资格进行进一步评估,且招募将继续进行而不会暂停。

[0321] • 倘若于6位受试者中有1位经历DLT,则安全性DLT群组将扩展至12位受试者。

[0322] • 倘若于于6位受试者中有≥2位经历DLT,则DMC将评估组合治疗的风险/效益比,并提供以下一或多项的建议:(1)安全DLT群组应扩增至12位受试者、(2)应修改方案、(3)应变更治疗方案或(4)研究应终止。

[0323] • 倘若在经扩增的“安全性DLT群组”中,于12位受试者中有≤2名经历了DLT,则可以继续招募至拟议的研究规模。

[0324] • 倘若于12位受试者中有超过2位在经扩增的“安全性DLT群组”中经历DLT,则DMC将确定是否停止招募,或者可在修改或未修改方案的情况下继续招募。

[0325] 将在整个研究过程中评估功效数据,而未停止招募。评估将包括审查所有可用的数据,即影像学、活组织切片、安全性评估等,并将评估所经研究的组合治疗的临床效益。

[0326] 实例3

[0327] 研究人口

[0328] 此试验纳入18岁及18岁以上罹患转移性无法被切除的PDAC的男性及女性受试者。除非在特定标准中另有规定,否则在筛选期间针对纳入/排除标准进行评估。

[0329] 进入标准是绝对的。任何不符合一或多项入选标准或符合一或多项排除标准的受试者街不得进入试验。倘若标准中包含变量的限制,则可能不会超出此限制。

[0330] 入选标准

[0331] 为了有资格参加此试验,受试者必须满足以下条件:

[0332] 1.年满18岁

[0333] 2.患者在进入研究之前必须签署书通知同意书。

[0334] 3.经组织学证实(之前或近期的活组织切片)转移性无法被切除的胰脏腺癌,包括

导管内乳头状黏液性肿瘤。

[0335] 4.根据现场团队所确定的RECIST v1.1,罹患可测量的疾病(≥1个可测量的病变)。倘若已经证实病变进展,则位于先前经放射线照射的区域的肿瘤病变被认为是可测量的。

[0336] 5.先前的治疗线

[0337] 停止使用吉西他滨基的第一线化疗后,已记录客观的放射线摄影的进展。仅允许原发性转移患者参加。先前因胰脏癌手术的患者将不被允许参加。

[0338] 6.愿意提交可评估的肿瘤组织样本,最好是来自一肝转移的样本,除非认为肿瘤不可接取或以认为活组织切片检查对于受式者无最大利益。

[0339] 7.完全将最近的先前化学疗法的毒性作用消退至1级或以下(脱发除外)。倘若受试者接受大于30Gy的大手术或放射线治疗,则其必须已经从毒性及/或干预并发症中恢复。

[0340] 8.ECOG状态≤1。

[0341] 9.预期寿命至少3个月。

[0342] 10.如下所定义,在基线时有足够的器官功能。所有的实验室评估应在治疗开始后的10天内进行。

[0343] a.血液学:

[0344] •白细胞(white blood cell,WBC)≥2,500/mm^3

[0345] •嗜中性白血球绝对计数

[0346] ≥1500/mm^3

[0347] •血小板计数≥100,000/mm^3

[0348] •血红蛋白≥9g/dL或≥5.6mmol/L

[0349] •血球比容≥30%

[0350] b.肾功能:

[0351] •肌酐≤1.5x正常的上限(upper limit of normal,ULN)或经检测或计算得出的肌酐清除率(肾小球滤过率[glomerular filtration rate,GFR])亦可针对具有肌酐水平>1.5倍制度的ULN的受试者代替肌酐或(CrCl)≥60mL/min。

[0352] c.肝功能:

[0353] •胆红素总量:在制度的正常范围内

[0354] •天冬氨酸转氨酶/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(aspartate aminotransferase/serum glutamic oxaloacetic transaminase,AST/SGOT)及丙氨酸转氨酶/血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶(alanine amino transferase/serum glutamate-pyruvate transaminase,ALT/SGPT):针对罹患肝转移的受试者≤2.5xULN或≤5xULN

[0355] d.凝结:

[0356] •INR或PT:≤1.5xULN,除非受试者接受抗凝剂治疗,否则只要PT或PTT在抗凝剂的预期使用的治疗范围内即可。

[0357] •aPTT:≤1.5xULN,除非受试者接受抗凝剂治疗,否则只要PT或PTT在抗凝剂的预期使用的治疗范围内即可。

[0358] 11.受试者必须使用有效的避孕措施:

[0359] 女性受试者必须具有非生育能力,或者,倘若具有生育能力,则必须在服用研究药

物前72小时内尿液或血清妊娠试验呈阴性。倘若尿液检查呈阳性或无法被确认为阴性,则需要进行一血清妊娠试验。所述血清妊娠试验必须阴性方能使受试者合格。非生育能力的定义为(除医疗原因之外):

[0360] • ≥45岁,且月经不超过2年。

[0361] • 闭经>2年,未进行子宫切除术及卵巢切除术且在评估(筛选)时的绝经后卵泡刺激激素(FSH)值。

[0362] • 后子宫切除术、双侧卵巢切除术、双侧输卵管切除术或双侧输卵管结扎术至少要在筛选前6周进行。子宫切除术或卵巢切除术必须通过实际操作的医疗记录进行确认或通过超声波进行确认。必须通过实际操作的医疗记录来确认输卵管结扎,否则受试者必须愿意在整个研究过程中使用两种适当的屏障方法,从进行最后一剂的研究治疗后的120天开始筛选访视。

[0363] 男性受试者必须同意从研究治疗的第一剂开始至研究治疗的最后一剂之后的120天之内使用适当的避孕方法。

[0364] 排除标准

[0365] 倘若受试者符合以下条件,则必须将其排除在试验之外:

[0366] 1.罹患除了腺癌以外的胰脏肿瘤,包括:腺泡细胞癌、胰腺成纤维细胞瘤、恶性囊性肿瘤、内分泌性肿瘤、鳞状细胞癌。壶腹及壶腹周围十二指肠或胆总管恶性肿瘤。

[0367] 2.罹患肠梗阻的受试者。

[0368] 3.罹患需要全身性治疗的一活动性感染或一无法控制的感染。

[0369] 4.罹患正在发生的恶性肿瘤或需要积极治疗的恶性肿瘤。例外的是经过适当治疗的基底细胞癌或鳞状细胞癌或子宫颈原位癌。

[0370] 5.具有一潜在的医学状况,因此无法参加研究。

[0371] 6.罹患适合治疗且具有治愈意图的疾病。

[0372] 7.当前正在接受并接受研究治疗,或已参加研究的药剂的研究并接受研究治疗,或在第一剂治疗后的4周内使用研究的装置。

[0373] 8.诊断为免疫缺陷,或在首剂试验治疗前7天内接受全身性类固醇治疗或任何其他形式的免疫抑制疗法。

[0374] 9.在研究第1天之前的4周内已具有先前的抗癌单克隆抗体(mAb),或者由于在4周之前给药的药剂而尚未从AE中恢复(即,≤1级或基线)。

[0375] 10.在研究第1天之前的2周内曾接受过化学治疗,靶向小分子治疗或放射线治疗,或者由于先前给药的药剂而尚未从AE中恢复(即,≤1级或基线)。

[0376] 11.在研究之前的2年内需要进行全身性治疗的一活动性自身免疫疾病(即,使用疾病改良剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)。

[0377] 12.在研究第1天前的4周内接受输血产品(包括血小板或红细胞)或施予集落刺激因子(包括粒细胞集落刺激因子[granulocyte colony stimulating factor,G-CSF]、GM-CSF或重组促红细胞生成素)。

[0378] 13.具有需要类固醇或目前发生肺炎的(非感染性)肺炎的病史。

[0379] 14.具有间质性肺病的病史。

[0380] 15.氧气饱和度<92%(室内空气)。

[0381] 16.具有不稳定型心绞痛、最近3个月内的发作性心绞痛、最近6个月内的心肌梗塞,以及当前的充血性心脏衰竭纽约心脏协会III或更高级别。在研究开始前不到6个月内出现室性心律不整或血压不受控制,或发生严重的动脉血栓栓塞事件。

[0382] 17.具有任何状况、治疗或实验室异常的历史记录或当前的证据,此整状况、治疗或实验室异常可能会混淆试验结果,在整个试验期间干扰受试者的参与或站在治疗的研究人员的专点,与受试者的最佳利益不符。

[0383] 18.已知会干扰符合试验要求的精神疾病或药物滥用疾病。

[0384] 19.在预计的试验期内是怀孕或母乳喂养或预期怀孕或育儿,从最后一次试验治疗后的120天筛选访视开始。自基准线起72小时内妊娠试验阳性的妇女。

[0385] 20.之前曾接受过抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2药物的治疗,或者所述受试者先前曾参加过默克公司的MK-3475临床试验。

[0386] 21.在筛选时或筛选之前的任何时候,艾滋病毒(HIV)检测皆呈阳性。事先未获得阳性HIV检测结果的患者将在筛查时接受HIV检测,除非当地的法规不允许。

[0387] 22.已知具有活动性B型肝炎(定义为在筛选时具有一阳性B型肝炎表面抗原(HBsAg)测试)或C型肝炎(定义为在筛选时具有一阳性HCV抗体测试或一阳性HCV RNA测试)。

[0388] 23.已知具有慢性B型或C型肝炎的病史。

[0389] 24.在已排定开始研究治疗的30天内已接种一活疫苗。允许使用不含有活病毒的季节性流感疫苗。

[0390] 25.已知具有活跃的中枢神经系统(central nervous system,CNS)转移及/或癌性脑膜炎。注意:具有先前治疗过的脑转移的受试者可参与,只要其是稳定的即可(在试验治疗的首次给药前至少四个星期,针对每次评估,无论是MRI或是计算机断层扫描(computerized tomography,CT)扫描,皆使用相同的影像方式进行成像,而无进展的证据,且任何神经系统症状已恢复至基线),无新的或扩大的脑转移的证据,且在试验治疗之前至少14天未使用类固醇。此例外不包括癌性脑膜炎,无论其临床稳定性如何,皆排除在外。

[0391] 26.针对派姆单抗及/或其任何赋形剂具有严重的超敏反应(≥3级)。

[0392] 27.具有需要治疗的临床腹水。

[0393] 受试者识别

[0394] 各经同意的受试者皆会收到一个唯一的受试者编号,所述编号用于在整个研究结束时或直至受试者终止研究之前,针对所有筛选过程中所识别出的受试者进行识别。每受试者仅分配一受试者编号。受试者编号不得重复用于其他的受试者。

[0395] 多次筛选的任何受试者皆将保留在初次筛选访视时所分配的原始受试者编号。一位受试者至多仅能分配一个受试者编号。

[0396] 筛选失败

[0397] 在筛选期间的任何阶段未符合入选标准的受试者被定义为筛选失败。

[0398] 自治疗或评估中移除、更换或提前撤回受试者

[0399] 受试者可随时终止研究药物及/或参与研究,而不会影响进一步的治疗。倘若所述受试者要求退出研究,或者确定继续进行研究会对受试者造成重大的安全性风险,则研究人员必须从研究中撤回任一位受试者。对于CR,患者可提前(即两年前)终止研究治疗。停用

研究药物的受试者将继续参与存活期的研究长达5年,除非他们撤回同意且继续参加研究。

[0400] 在基线访视之前或首次注射任何研究药物之前退出研究的受试者将被替换。

[0401] 倘若一受试者出于安全性以外的原因在DLT评估期间因试验原因终止试验,倘若认为合适以达到DLT评估的目标人数,则可招募替换的受试者。由于进展而在DLT期间终止试验的受试者将不考虑进行DLT评估;然而,在进行功效分析时,其将被视为已取得进展。替换的受试者将被分配一个唯一的治疗/编号。

[0402] 由于以下的任何原因,受试者可能停止使用研究药物:

[0403] • 毒性

[0404] • 死亡

[0405] • 管理机构的要求

[0406] • 赞助商的要求

[0407] • 初级保健医师或研究人员的要求:研究人员认为退出研究符合受试者的最大利益

[0408] • 撤回受试者的同意

[0409] • 疾病进展

[0410] • 怀孕的女性受试者

[0411] • 失去后续的随后访视

[0412] • 受试者不符合研究程序/研究方案

[0413] • 其他

[0414] 撤回的处理

[0415] 倘若受试者退出研究,应尽一切努力确定原因。此信息将记录在受试者的病例报告表(case report form,CRF)中。无论原因为何,所有提前退出研究的受试者皆应接受所有早期终止研究访视程序、安全性随后访视,以及继续进行针对存活率的长期随后访视。

[0416] 倘若撤回是由研究人员认为可能与所述研究药物有关的一AE所引起的,则倘若需要,所述AE将根据当地指南向机构审查委员会/独立道德委员会(institutional review board/independent ethics committee,IRB/IEC)报告。

[0417] 根据调查人员的临床判断,将针对所有的AE进行适当的医疗管理,直至结果确定或稳定为止。所有后续信息将记录在受试者的CRF中,直至AE得以解决。

[0418] CR后停止研究治疗

[0419] 针对已确认CR的受试者,可考虑停用研究药物:

[0420] • 已接受组合治疗至少24周,以及

[0421] • 在宣布首次CR的日期之后,至少接受两次组合治疗的治疗周期。

[0422] 实例4

[0423] 治疗期

[0424] 治疗期包括两个阶段:

[0425] • 单药治疗期:第1至5天每天给药BL-8040。

[0426] • 组合治疗:

[0427] 化学疗法:每2周使用奥尼维德®/5-FU/LV一次、每3周使用派姆单抗一次,以及每周使用BL-8040两次。

[0428] 单一疗法

[0429] 此时间段是在基准之后立即开始的,最好是在基准评估之日开始,并将持续一周。在此期间,每天自第1天至第5天每天给药BL-8040,为了避免与BL-8040相关的局部注射部位反应及/或全身性反应的发生,建议使用用药前的全身性抗组织胺药进行给药。

[0430] 第1周(第1至5天)的程序

[0431] 1.每次访视时皆要检查AE。

[0432] 2.先前及伴随的药物。

[0433] 3.有差异的CBC,在第1至5天每天给药前及在第1天及第5天给药后4小时(±2小时)。

[0434] 4.在第1天及第5天给药前以及给药后4小时(±2小时)通过FACS进行免疫表型化的血液。

[0435] 5.在第5天(+至多3天,但在组合治疗期开始之前)导引PE。

[0436] 6.BL-8040在第5天给药前的生命体征,给药后评估可根据研人员的决定进行。

[0437] 7.12个导联ECG。

[0438] 8.在第5天(+至多3天,但在组合治疗期开始之前)针对CA 19-9及CEA的血液。

[0439] 9.在第1天及第5天给药前以及给药后4小时(±2小时)用于CXCR4及PD-1表达的血液。

[0440] 10.自转移(活组织切片)中收集肿瘤组织,以在第5天(+至多4天,但在组合治疗期开始之前)进行评估。

[0441] 11.在第5天(+至多4天,但在组合治疗期开始之前)进行肿瘤影像学评估。

[0442] 12.在第5天(+至多3天,但在组合治疗期开始之前),将血液用于细胞、将DNA及RNA用于生物标志物相关研究。

[0443] 13.在第5天(+至多3天,但在组合治疗期开始之前(免疫细胞))进行生物标志物相关研究的血清。

[0444] 组合治疗

[0445] 根据派姆单抗的三周周期治疗方案定义周期。

[0446] 自第8天(+至多4天)开始,受试者将开始一组合治疗期,所述组合治疗期包括:

[0447] • 每两周IV注射70mg/m^2的奥尼维德®,持续90分钟,之后IV注射400mg/m^2的白叶酸(LV),持续30分钟,然后IV注射2400mg/m^2的氟尿嘧啶(5-FU),持续46小时。

[0448] • 每三周一次200mg的派姆单抗。

[0449] • 自第10天开始,每周两次注射1.25mg/kg的BL-8040,且在化疗后至少24小时内。

[0450] 组合治疗一直持续至进展、临床恶化或早期终止。

[0451] 建议预先使用全身性抗组织胺药以减少与BL-8040相关的局部注射部位反应及和/或全身性反应的发生。

[0452] 在各周期皆应进行以下的评估(除非另有说明,否则时间范围为±3天):

[0453] 1.在所有访视时皆要检查先前及伴随的药物。

[0454] 2.在所有访视时皆要检查AE。

[0455] 3.在第2周期开始的第1天给药前指导PE。

[0456] 4.将在研究药物给药之前的各周期的第1天评估生命体征,可根据研究人员的决

定进行剂量后生命体征的评估。

[0457] 5.体重将在每周首次注射之前的组合治疗期间的每周开始时进行评估。BL-8040剂量将相应调整。

[0458] 6.各周期的第1天的ECOG表现状态。

[0459] 7.在研究药物给药之前,在各周期的第1天进行化学试验。

[0460] 8.治疗给药:。

[0461] i.每周两次给药BL-8040。

[0462] ii.在各3周周期的第1天给药派姆单抗。

[0463] iii.每2周一次奥尼维德®/5-FU/LV。

[0464] 以下评估应在特定的周期进行(除非另有说明,否则时间范围为±3天):

[0465] 1.CBC与差异

[0466] a.第1周期:

[0467] • BL-8040的前三剂的预剂量,用于评估WBC(在BL-8040注射之前,不允许针对CBC的窗口)。倘若需要,应进行进一步的评估。

[0468] • 前三剂BL-8040在注射后4小时(±2小时)用于评估WBC。

[0469] b.第2周期及之后:

[0470] • 在各治疗周期中,各BL-8040的给药前剂量皆用于评估WBC(在BL-8040注射之前,不允许使用针对CBC的窗口)。认为有必要进行进一步评估。

[0471] 2.在给药前第1周期的第1天及组合治疗后4小时(±2小时)使用12个导联ECG。

[0472] 3.T3(全部或无)、T4及TSH,在第1周期的第1天以及在第2周期开始的每两个周期的第1天之后给药。

[0473] 4.妊娠试验-自第2周期开始,每两个周期进行一次血清或尿液检查。

[0474] 5.自第2周期开始,每两个周期的第1天针对CA 19-9及CEA的血液。

[0475] 6.通过FACS进行免疫表型化的血液:

[0476] • 在第1周期的第15天及第2周期的第21天。

[0477] 7.在第1周期的第15天及第2周期的第21天,针对CXCR4及PD-1表达的血液。

[0478] 8.针对用于DNA及RNA的生物标志物相关研究的血液:

[0479] a.在化学治疗的第二个周期之前的第1周期/第15天以及自第3周期开始的每两个周期的第21天,收集细胞、DNA及RNA相关研究的血液。

[0480] 9.在第2周期结束时进行肿瘤影像学评估,之后每3个周期进行治疗,直至一年的治疗(第17周期)为止,然后每4个周期进行一次,直至第34周期/终止访视(治疗2年)结束为止。

[0481] 10.将在化学治疗的第二周期之前的第1周期/第15天以及自第3周期开始的每两个周期的第21天(免疫细胞、受体占有率、CA19-9)收集用于生物标志物相关研究的血清。

[0482] 以下概述一更具体实施例:

[0483] BL-8040

[0484] 自每天的第1天至第5天,每天以1.25mg/kg的SC注射作为单药治疗,使用BL-8040进行试验治疗,持续1周,受试者将在早上每天一次接受BL-8040的SC注射。建议预先使用全身性抗组织胺药且使用或未使用止痛药,以最小化与BL-8040相关的局部注射部位反应及/

或全身性反应的发生。

[0485] 将旋转BL-8040注射部位,以最小化任何局部注射部位反应的严重性。倘若重构后的剂量体积大于2ml,则应分批注射,以使每次注射量少于2ml;根据研究人员的判断,可将单一剂量给药拆分并注射至多个部位。相同的说明适用于研究的组合治疗期。

[0486] 倘若在下一次BL-8040给药之前所检测的WBC显着增加(WBC>60,000/μL)及/或具有白细胞停滞的迹象,则BL-8040注射将被跳过。倘若无白细胞停滞的迹象或WBC降至≤60,000/μL,将恢复BL-8040的治疗。

[0487] 在单药治疗之后,将BL-8040与派姆单抗的组合治疗,其治疗周期为3周。剂量如下:

[0488] • 在组合治疗期间,BL-8040是每周两次且分别在非连续日,化疗后相隔48小时及至少24小时给药,作为早晨的SC注射。

[0489] 在BL-8040给药前应完成抽血及其他的评估。可延迟使用BL-8040进行治疗,前提是在恢复治疗之后,其将依照方案中所定义的相同时间表继续进行治疗,即不会补足错过的剂量。倘若在单药治疗期间跳过两次以上的连续剂量或在组合治疗期间跳过三个以上的连续剂量(一周的治疗),研究人员将评估风险-效益并决定受试者是否可以继续进行研究。中断的原因应记录在受试者的研究记录中。

[0490] 派姆单抗

[0491] 派姆单抗的治疗将在单一治疗期后开始,并作为组合治疗的一部分。在组合治疗期间,在完成所有程序及评估后,在各3周治疗周期的第1天使用30分钟的IV注射,以200mg的剂量给药派姆单抗。由于给药上的原因,派姆单抗可能在各周期的预定第1天之前或之后的至多3天进行给药。

[0492] 派姆单抗将以200mg的剂量使用30分钟的IV注射给药。应尽一切努力使注射时间尽可能接近30分钟。然而,考虑输液泵的可变性,允许在-5分钟及+10分钟之间的一窗口(即,输液时间是30分钟-5分钟/+10分钟)。

[0493] 当在施予BL-8040的同一天提供派姆单抗时,则应在派姆单抗注射结束后1小时(±0.5小时)施予BL-8040。

[0494] 当在化疗的同一天提供派姆单抗时,则应首先施予派姆单抗,之后再进行所述化疗。

[0495] 在与研究治疗无关的医疗/手术事件或后勤方面的原因(即,选择性手术、无关联的医疗事件、受试者休假、假期)的情况下,允许给药中断。受试者应在预定的中断后3周内重新接受研究治疗。中断的原因应记录在受试者的研究记录中。

[0496] 奥尼维德/5-FU/LV

[0497] 应在LV及5-FU之前使用奥尼维德。每2周,在90分钟内以IV注射70mg/m^2的奥尼维德,之后在30分钟内进行IV注射400mg/m^2的LV,之后在46小时内注射2400mg/m^2的5-FU。UGT1A1*28等位基因的同型合子的患者将以50mg/m^2的剂量开始施予奥尼维德®,倘若在之后的周期可耐受,则可增加剂量。

[0498] 实例5

[0499] 安全性随后访视

[0500] 在终止/早期终止访视之后,在最后一种研究药物的最后一剂给药后约30天(或在

开始新的抗癌治疗之前的7天之内,以先到者为准)进行安全性访视。直至安全性随后访视之前,或直至毒性消退至0至1级或AE稳定(以较晚发生者为准)之前,皆要对受试者进行AE监控。在发生妊娠的90天内及研究终止后的120天内发生妊娠应报告SAE,或者在两种情况下,倘若开始新的抗癌治疗,则在两种情况下皆应在停止后30天内报告妊娠。

[0501] 在此访视期间执行以下的评估。

[0502] 1.检查AE

[0503] 2.检查先前及伴随的药物

[0504] 3.接受研究后的抗癌治疗

[0505] 4.有差异的CBC

[0506] 5.化学分析

[0507] 6.T3(全部或无)、无T4、TSH

[0508] 7.12个导联ECG

[0509] 存活率的长期随后访视

[0510] 不论停药原因为何(即提前终止[ET]或两年后),每12周(±4周)皆会通过电话与所有受试者联系,以评估他们的存活状况。除非他们撤回同意继续参加研究,否则此随后访视将持续长达5年。在此等电话中,将要求受试者提供有关疾病状况及研究后抗癌治疗的最新信息。所有数据亦将被收集并输入至CRF中。

[0511] 计划外访视

[0512] 在研究期间,应受试者的要求或研究人员认为有必要,可在已排定的任何时间进行计划外的探视。计划外访视的日期及原因将被记录。研究人员将进行AE监控及伴随的药物记录。研究人员认为需要完成其他的程序及评估,其中可能包括(但不限于)实验室安全性测试、生命体征及身体检查。

[0513] 安全性评估

[0514] 安全性评估将基于受试者所报告或研究人员所观察到的临床体征及症状基线的变化,包括AE、伴随用药、治疗依从性、耐受性(例如,由于AE导致的中断)、生命体征、ECG、身体检查及实验室安全性评估。

[0515] 不良事件(AE)

[0516] 在整个研究期间的所有研究访视中皆将评估不良事件(AEs)。

[0517] 在已排定的评估访问之间所发生的任何新的AE,应请研究人员注意,并记录在受试者的医疗档案中以及适当的CRF页面上。

[0518] AE将根据最新的美国国家癌症研究所针对不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)版本(当前为4.03版)进行报告及分级,并由数据管理部门使用最新版的《监管活动医学词典》(medical dictionary for regulatory Activities,MedDRA)进行规范。

[0519] 伴随的药物

[0520] 通过所有研究访问,将自基线记录伴随的药物的使用情况。

[0521] 生命体征、身高及体重

[0522] 在单一疗法治疗的第5天,在筛选、基线及给药前对生命体征进行检测。研究人员认为必要时,可进行用药后评估。在组合治疗期间,将在施予研究药物之前的各周期的第1天评估生命体征。根据调查员的决定,可进行进一步的评估。

[0523] 根据标准实施,至少休息5分钟后,生命体征将包括血压、脉搏、口腔温度、O_2饱和度及呼吸速率。在开始研究药物后所注意到的符合AE定义的重要发现必须记录在AE CRF模组上。

[0524] 身高仅在筛选时记录。

[0525] 在给药前,将在基线及每周开始(组合期间)记录体重,以计算BL-8040剂量。

[0526] 心电图

[0527] ECG检查将在筛选及基线(给药前第1天)进行。

[0528] 在组合治疗期间,将在给药前第1周期/第1天以及最后一次施予研究药物后4小时(±2小时)执行ECG。在终止检查及任何安全性后续访视中皆将执行ECG。

[0529] 研究人员将酌情决定是否执行其他的ECG。在进行检测之前,受试者应休息至少10分钟。

[0530] ECG打印输出将由研究人员或指定人员进行评估、签名并注明日期,且保存在源文档文件中。当研究人员或指定人员发现潜在的具有临床意义的发现时;倘若需要的话,应咨询心脏病专家以获得明确的解释及适当的治疗。所有通信及诊断应归档在源文档文件中。研究人员/研究人员的指定人员/当地的心脏病专家负责确定ECG的发现是否具有临床意义。所有的异常皆应受到密切监控,直至稳定或解决为止。临床上重要的发现应在AEs CRF页面中报告。

[0531] 身体检查及经指导的身体检查

[0532] 全面的PE将在筛选时及终止时进行。如在研究时间表中所指出,PE将包括以下身体系统的评估:头部、颈部、甲状腺、呼吸系统、心血管、眼科、胃肠道、肝、内分泌/代谢、肌肉骨骼系统、皮肤疾病、淋巴结、神经系统,以及在适当情况下的其他身体系统。

[0533] 在单药治疗期的第5天(±3天,但在组合治疗的第一个剂量之前)及自第2周期开始的各周期的第1天(±3天,但在第2周期的组合治疗的第一个剂量之前)进行经指导的PE)(图1)。在经指导的PE期间,应特别注意识别可能与药物有关的AE并有效管理此等AE。

[0534] 必须提供有关PE的信息。在开始研究药物之前存在的重要发现必须包括在相关的病史/当前的病情CRF中。在开始研究药物后所达到的符合AE所定义的重要发现必须记录在AE CRF模组上。

[0535] 实验室安全性评估

[0536] 下面列出的所有临床实验室安全性评估,将由当地实验室在筛选期间以及在单一疗法及组合治疗期间的不同时间点取决于具体的评估而进行。给药前至多可进行4个小时的给药前实验室操作。

[0537] 实验室安全性采样将包括以下所列的参数。

[0538] 表2列出血液学、化学、尿液分析及其他方面的实验室测试。

[0539] 表2:实验室测试

[0540]

血液学	化学	尿液分析	其他
血球比容	白蛋白	血液	FSH
血红蛋白	碱性磷酸酶	葡萄糖	血清或尿液妊娠测试
血小板计数	丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）	蛋白质	B型肝炎表面抗原[HBsAg]反应性
WBC（全部或差异）	天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）	比重	C型肝炎（例如，HCV RNA [定性的]）
RBC	钙	显微镜检查	HIV1及2
	氯化物		TSH、T3（无或全部），且无T4
	肌酐		PT/INR及aPTT
	葡萄糖		
	磷		
	钾		
	钠		
	胆红素总量		
	直接胆红素		
	蛋白质总量		
	血尿素氮		

[0541] 倘若适用,将在基线收集血清妊娠试验,并在当地实验室进行。

[0542] 临床用药后,将重复进行施予研究药物后所发生的实验室安全性测试异常,直至所述值恢复正常或确定病因并认为病情稳定为止。研究人员所认为对临床重要的异常实验室测试结果将在AE CRF模组中报告为AE。除非出现以下的情况,否则实验室异常将不被视为AE:

[0543] • 需要干预

[0544] • 需要改变剂量(减少、停药、中断)

[0545] • 需要其他的治疗/疗法

[0546] • 与其他诊断相关

[0547] 实例6

[0548] 功效评估

[0549] 影像评估

[0550] 影像是用于评估反应。例如,可使用CT或MRI。在整个治疗过程中,对于各受试者应使用相同的成像方法。

[0551] 根据一具体实施例,可在以下的时间点进行影像评估:

[0552] • 选择治疗受试者的时间。

[0553] • 第5天,单药治疗期结束时。

[0554] • 在第2周期结束时进行组合治疗,之后每3个周期进行一次组合治疗直至一年的治疗(第17周期),然后每4个周期进行一次组合治疗直至治疗结束。

[0555] 根据一具体实施例,RECIST 1.1适于考虑免疫治疗剂的治疗所见的独特的肿瘤反应特征。诸如派姆单抗及BL-8040之类的药物可能通过增强内源性癌症特异性免疫反应而产生抗肿瘤作用。使用此种方法所观察到的反应模式可能会超出使用细胞毒性制剂所观察到的典型的反应时间的范围,且可在肿瘤负荷最初增加甚至出现新病变后所显现的一临床反应:

[0556] • 倘若放射影像检查证实最初的进行性疾病,则应在≥4周后重复进行肿瘤评估,以确诊进行性疾病,并可选择继续进行以下的治疗。

[0557] • 倘若重复影像显示相较于最低点,肿瘤负荷增加不到20%,则稳定或改善先前的新病变(倘若被确定为导致初始进行性疾病的原因),以及稳定/改善的非靶病变(倘若被确定为导致初始进行性疾病的原因),可继续/恢复治疗。

[0558] • 倘若重复影像确认是由于以下任何一种情况而导致进行性疾病,受试者则应停止治疗。

[0559] • 在确定肿瘤负担是否增加或减少时,应考虑所有的靶病变以及非靶病变。

[0560] 在重复影像中确定为进行性疾病的情况:

[0561] • 相较于最低点,肿瘤负担仍然增加≥20%,且绝对增加至少5mm

[0562] • 导致最初进行性疾病的非靶标病变更为严重(定性)

[0563] • 导致最初进行性疾病的新病变更为严重(定性)

[0564] • 自上次评估以来的其他的新病变。

[0565] 在具有放射性进行性疾病的初始证据的受试者中,由治疗医师酌情决定是否继续对受试者进行治疗直至获得重复的影像为止。此临床判断决定应基于受试者的整体临床状况,包括表现状态、临床症状及实验室数据。倘若受试者符合以下标准所定义的临床稳定状态,则可在等待进行性疾病的确认之前继续接受治疗:

[0566] • 缺乏指示疾病进展的体征及症状

[0567] • ECOG表现状态并未下降

[0568] • 缺乏疾病的快速发展

[0569] • 在关键的解剖部位(例如,脐带压迫)缺乏进行性肿瘤,需要紧急的替代性医疗干预。

[0570] 在可行的情况下,除非确定进展,否则不应该中断受试者的治疗。尽管初始的放射性进展考虑观察到某些受试者在免疫治疗开始后的最新数月可能会出现短暂的肿瘤快速生长,但随后出现疾病反应,则可继续治疗。某些受试者在开始免疫治疗后的最初几个月中

可能会出现短暂的肿瘤发作。被认为临床不稳定的受试者无需进行重复成像以确认进行性疾病。

[0571] 倘若医师评估疾病进展且受试者在临床上是稳定的(如上所述),则由医师酌情决定在第一次肿瘤影像指示进行性疾病后至少4周继续治疗受试者,并对受试者进行成像。然后,医师将对irRECIST进行跟踪,以确定后续的肿瘤影像是否证实进行性疾病。具有不确定的疾病进展的受试者可继续治疗,并遵循常规的影像时间表间隔,直至证实进展为止,前提为其符合上述详细的条件。

[0572] irRECIST疾病评估

[0573] 如上所述,倘若肿瘤影像显示初始的疾病进展,则研究点可选择继续治疗,≥4周后重复影像,并根据irRECIST评估肿瘤反应或已确认的进展。

[0574] 计划的活组织切片分析

[0575] 根据一具体实施例,可在筛查时进行活组织切片,并进行以下的检查:肿瘤突变负担(tumor mutation burden,TMB)、PD-L1及DNA错配修复状态。

[0576] 血液采样与处理

[0577] 收集样品以用于安全性及功效分析,抗药物抗体效价及确定BL-8040血浆浓度。

[0578] 实例7

[0579] 研究产品的识别

[0580] BL-8040

[0581] BL-8040是由生物因子治疗公司(Biokine Therapeutics,Ltd.)及生物连结反映公司(BioLineRx Ltd.)所共同开发的一种高度选择性的CXCR4拮抗剂,是一种用于治疗癌症的新颖研究疗法。

[0582] BL-8040是白色至类白色粉末合成多肽,可自由溶于水及0.45%氯化钠(半生理盐水)中。其是根据生物连结B.V.(先前的MSD),Kloosterstraat 9,5349AB Oss,荷兰的现行良好制备规范(cGMP)所制备的。

[0583] 派姆单抗

[0584] 派姆单抗(MK-3475)溶液是一种无菌的注射液,无致热的水溶液,以一次性使用的第I型玻璃小瓶提供,其中包括100mg/4mL的派姆单抗(MK-3475)。所述产品是不含防腐剂的溶液,其基本上不含外来颗粒。

[0585] 化学疗法:奥尼维德®/5-FU/LV

[0586] 奥尼维德是一注射剂:43mg/10mL爱莱诺迪肯游离碱,呈白色至微黄色,分布在单剂量小瓶中的不透明的脂质体分散液。

[0587] 氟尿嘧啶注射剂是以药物大包装的形式提供,包括2.5g/50mL(50mg/mL)氟尿嘧啶的小瓶。

[0588] 用于注射的白叶酸是以一无菌的冻干粉提供。350毫克的小瓶是不含防腐剂。针对350mg的小瓶,无活性成分的是140mg/瓶的氯化钠。在制备过程中,使用氢氧化钠及/或盐酸将pH值调节至大约8.1。1mg的白叶酸钙含有0.002mmol的白叶酸钙及0.002mmol的钙。

[0589] 实例8

[0590] 评估BL-8040与派姆单抗及化学疗法组合治疗转移性胰脏癌患者(patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma,PDAC)的安全性及有效性的第2a期试验

[0591] 背景

[0592] PDAC的当前治疗选择是受到限制的。尽管PD-1/PD-L1拮抗剂已在其他癌症类型中显示出令人鼓舞的结果,但此种方法在PDAC中无效。在COMBAT研究的群组1中,BL-8040(CXCR4抑制剂)与派姆单抗的双重组合是安全的,且显示在第二线患者(2L)患者有希望的7.5个月平均总存活率(overall survival,OS)(伊达尔戈,A.等人,评估转移性胰脏腺癌(PDAC)患者BL-8040与派姆单抗的安全性及有效性的第2a期试验。Annals of Oncology,2018.29:piii400-viii441)。BL-8040通过增加表达粒酶B的效应子CD8细胞的水平以及降低髓样衍生的抑制细胞(MDSC)的水平来修饰肿瘤微环境(TME)。

[0593] 基于这些令人鼓舞的结果,以及支持BL-8040、派姆单抗及化学疗法的组合使用的临床前数据,此研究扩展至包括BL-8040、派姆单抗及化学疗法(奥尼维德/5-FU/LV)。下文提供了此扩展群组中BL-8040的初步功效及安全性数据。

[0594] 方法

[0595] 第2a期研究(群组2)的治疗方案包括5天的BL-8040单药治疗,之后每2周组合治疗奥尼维德/5-FU/LV,每3周组合使用派姆单抗及每周两次BL-8040。入选标准包括依照实施例3所述具有可测量疾病的转移性PDAC受试者,此等受试者在以吉西他滨基的化学疗法进行第一线治疗后进展。

[0596] 结果

[0597] 截至2019年9月为止,已有22例患者纳入,其中15例是可评估的(即接受至少1剂组合用药并具有后基线CT)。中位年龄为68岁、ECOG≤1、男性为60%。10位患者报告15例SAE。2位受试者因SAE停药。通过RECISTv1.1对可评估的族群(实施例6)的最佳反应表明,4位呈现部分反应(partial response,PR)及8位呈现稳定疾病(stabledisease,SD)患者,总共15位患者中有12位疾病控制患者尚未达到中位PFS及OS。值得注意的是,所有的SD及PR患者最初的CA 19-9皆升高,且随后降低。在CA 19-9短暂升高期间开始出现肿瘤缩小。

[0598] 结论

[0599] 正在进行的COMBAT研究群组2与BL-8040、派姆单抗及化学疗法的三重组合的初步数据显示,前景良好的总体反应率(overall response rate,ORR)及疾病控制率(DCR)(12/15)。

[0600] 尽管已结合本发明的特定实施例描述本发明,然而显然,对于本领域技术人员而言,许多替代、修改及变化将是显而易见的。因此,旨在涵盖落入所附权利要求书的精神及广泛范围内的所有此种的替代、修改及变化。

[0601] 本说明书中提及的所有刊物、专利及专利申请案皆通过引用并入本文中,其程度与各单独的刊物、专利及专利申请案被具体地及单独地指示通过引用并入本文中的程度相同。此外,在本申请中对于任何参考文献的引用或标识皆不应解释为承认所述参考文献可用作本发明的现有技术。就使用本节标题而言,不应将其解释为必然的限制。

[0602] 此外,本申请的任何优先权文件在此全文以引用方式并入本文中。

[0603] 参考文献

[0604] [1]塔马穆拉H、伊拉马苏K、孤沙若S、德拉孤伯S、雅玛摩托N、德瑞特JO等人.基于T140衍生物的有效的CXCR4抑制剂的合成具有低细胞毒性及经改善的生物稳定性.Org Biomol Chem 2003;1:3656-3662.

[0605] [2]皮磊A、佩蒂特I、柯莱特O、马基德M、波诺玛洛夫T、拜克T等人.人类干细胞移植及NOD/SCID小鼠的重建对于CXCR4的依赖.Science1999;283:845-848.

[0606] [3]贝德K、比根M、亚伯拉罕M、沃尔德H、魏斯ID、沃尔德O等人.CXCR4拮抗剂4F-苯甲酰-TN14003抑制白血病及多发性骨髓瘤肿瘤的生长.Exp Hematol 2011;39:282-292.

[0607] [4]贝德K、达拉什-亚哈那M、布莱尔O、科伦-麦克维兹M、亚伯拉罕M、沃尔德H等人.伊马替尼与CXCR4拮抗剂BKT140的组合克服基质的保护作用,且在体内及体外靶向CML.Mol Cancer Ther 2014;13:1155-1169.

[0608] [5]塔弗S、魏斯I、比德K、沃尔德H、艾森伯格O、佩里Y等人.CXCR4拮抗剂BL-8040有效地诱导细胞凋亡并抑制AML细胞的存活.Blood2013;122:3939-3939.

[0609] [6]亚伯拉M、沃尔德H、艾森伯格O、布尔维克B、塔沃尔S、贝德K等人.CXCR4拮抗剂BL-8040与FLT3抑制剂AC220协同作用,在体内诱导细胞凋亡并减少AML细胞的最小残留疾病.Haematologica,vol.99,Ferrata Storti Foundation;2014,p.291-292.

[0610] [7]迪斯ML.症的免疫调节.J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol2010;28:4531-8.doi:10.1200/JCO.2009.27.2146.

[0611] [8]达德利ME、弯德利JR、杨JC、雪莉RM、托帕尔SL、雷斯蒂福NP等人.在非清髓性但淋巴清除化学治疗后的过继细胞转移疗法治疗难治性转移性黑色素瘤患者.J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2005;23:2346-57.doi:10.1200/JCO.2005.00.240.

[0612] [9]汉德NN、瓦伦H、蔻J、亨德里克斯DW、赖利JZ、罗德米尔R等人.自体CD4+T细胞针对NY-ESO-1治疗转移性黑色素瘤.N Engl J Med2008;358:2698-703.doi:10.1056/NEJMoa0800251.

[0613] [10]格林瓦尔德RJ、弗里曼GJ、夏普AH.B7家族重访.Annu Rev Immunol 2005;23:515-48.doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.

[0614] [11]冈崎T、前田A、西村H、黑崎T、宏玖T.PD-1免疫受体通过募集src同源性2-结构域-含酪氨酸磷酸酶2到磷酸酪氨酸来抑制经B细胞受体介导的信号传导.Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:13866-71.doi:10.1073/pnas.231486598.

[0615] [12]张X、施瓦兹J-CD、郭X、巴蒂亚S、蔻E、陈L等人.共刺激受体程序性死亡1的结构及功能分析.Immunity 2004;20:337-347.

[0616] [13]开姆尼茨JM、帕里RV、尼科尔斯KE、鸠尼CH、赖利JL.SHP-1及SHP-2与原发性人类T细胞刺激后程序性死亡1的免疫受体酪氨酸基的开关基序相关,但仅有受体连接方能阻止T细胞活化.J Immunol Baltim Md 19502004;173:945-54.

[0617] [14]谢泼德K-A、费兹LJ、李JM、贝南德C、乔治JA、邬特J等人.PD-1抑制经T细胞受体诱导的ZAP70/CD3ζ信号体的磷酸化及向PKC$teta$的下游信号传导.FEBS Lett 2004;574:37-41.

[0618] [15]赖利JL.原始T细胞中的PD-1信号传导.Immunol Rev2009;229:114-25.doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00767.x.

[0619] [16]帕里RV、开姆尼茨JM、弗劳维斯KA、兰弗兰科AR、布劳恩施泰因I、茕巴雅西SV等人.CTLA-4及PD-1受体通过不同的机制抑制T细胞活化.Mol Cell Biol 2005;25:9543-53.doi:10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.

[0620] [17]弗朗西斯科LM、赛几PT、夏普AH.PD-1途径在耐受性及自身免疫中的作用

.Immunol Rev 2010;236:219-42.doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x.

[0621] [18]平野F、金古K、田村H、董H、王S、Ichikawa M等人.单克隆抗体对B7-H1和PD-1的阻断增强癌症的治疗免疫力.Cancer Res2005;65:1089-1096.

[0622] [19]博兰克C、博兰I、彼德森AC、斯皮托M、依瓦亿Y、宏玖T等人.PD-L1/B7H-1通过T细胞受体(TCR)转基因CD8+T细胞抑制肿瘤排斥的效应期.Cancer Res 2004;64:1140-1145.

[0623] [20]韦伯J.免疫检查点蛋白质:一种新的癌症治疗范例-临床前背景:CTLA-4及PD-1阻断.Semin.Oncol.,vol.37,Elsevier;2010,p.430-439.

[0624] [21]史兰玖S、科布利什HK、霍顿B、舍勒PA、牛顿R、加耶夫斯基TF.使用CTLA-4、PD-1/PD-L1或IDO阻断的双重效应导致的肿瘤排斥机制涉及恢复的IL-2产生以及直接在肿瘤微环境中CD8+细胞的增殖.J Immunother Cancer 2014;2:3.

[0625] [22]柯兰MA、蒙塔尔沃W、雅基塔H、艾莉森JP.PD-1及CTLA-4组合阻断可扩大B16黑色素瘤肿瘤内的浸润性T细胞并减少调节性T细胞及髓样细胞.Proc Natl Acad Sci 2010;107:4275-4280.

[0626] [23]皮隆·托马斯S、麦凯A、沃拉N、穆勒JJ.程序性死亡配体1的阻断增强组合免疫疗法对黑素瘤的治疗功效.J Immunol 2010;184:3442-3449.

[0627] [24]斯特罗姆SE、董H、田村H、沃斯SG、弗赖斯DB、塔马达K等人.B7-H1阻断增强鳞状细胞癌的授受的T细胞免疫疗法.Cancer Res2003;63:6501-6505.

[0628] [25]能美T、寿M、阿卡侯利T、哈马达K、辜博A、卡内希罗H等人.程序性死亡1配体/程序性死亡1途径在人类胰脏癌中的临床意义及治疗潜力.Clin Cancer Res 2007;13:2151-2157.

[0629] [26]奥尼维德(爱莱诺迪肯脂质体注射),用于静脉内使用.US Label2015.

[0630] [27]兰博YN、史考特LJ.脂质体爱莱诺迪肯:转移性胰脏腺癌的审查.Drugs 2017;77:785-92.doi:10.1007/s40265-017-0741-1.

[0631] [28]氟尿酸注射液,用于静脉内使用.US Label.2016.

[0632] [29]注射用白叶酸钙2001.

[0633] [30]赛义夫MW.胰脏癌的辅助治疗中的争议.JOP J Pancreas2007;8:545-52.

[0634] [31]比利莫利亚KY、本特伦DJ、柯CY、里奇J、斯图尔特AK、温彻斯特DP等人.第六版的AJCC胰腺癌分期系统的验证:国家癌症数据库的报告.Cancer 2007;110:738-44.doi:10.1002/cncr.22852.

[0635] [32]斯特罗贝尔O、哈特维格W、哈克特T、欣兹U、贝伦斯V、格林纳彻L等人.胰脏癌局部切除的再次切除术是可行的、安全的,且与令人鼓舞的存活率相关.Ann Surg Oncol 2013;20:964-72.doi:10.1245/s10434-012-2762-z.

[0636] [33]冯·霍夫DD、欧文T、阿纳FP、基奥雷安EG、因菲特J、摩尔等人.白蛋白结合型紫杉醇组合吉西他滨可提高胰脏癌的存活率.N Engl J Med2013;369:1691-703.doi:10.1056/NEJMoa1304369.

[0637] [34]王吉兰A、李C-P、博德奇G、狄因A、单Y-S、詹姆森G等人.先前以吉西他滨基的治疗(NAPOLI-1)后,纳米脂质体爱莱诺迪肯组合氟尿嘧啶及亚叶酸治疗转移性胰脏癌:一全球性、随机、开放标签的第3期临床试验.Lancet Lond Engl 2016;387:545-57.doi:

10.1016/S0140-6736(15)00986-1.

[0638] [35]内藤Y、赛藤K、西巴K、欧奇A、赛元寺K、那古拉H等人.CD8+T细胞浸润至癌细胞巢中是人类大肠癌的预后因素.Cancer Res1998;58:3491-4.

[0639] [36]加隆J、科斯特斯A、桑切斯-卡波F、基里洛夫斯基A、姆莱尼克B、拉戈斯-帕杰斯C等人.人类结直肠肿瘤中免疫细胞的类型、密度及位置可预测临床结果.Science 2006;313:1960-4.doi:10.1126/science.1129139.

[0640] [37]张L、科内霍-加西亚JR、卡萨罗斯D、吉莫蒂PA、马索布里奥M、雷格纳尼G等人.上皮性卵巢癌的肿瘤内T细胞、复发及存活率.N Engl J Med2003;348:203-13.doi:10.1056/NEJMoa020177.

[0641] [38]杉托E、奥尔森SH、安J、邦迪B、尼西卡瓦H、匡F等人.上皮内CD8+肿瘤浸润淋巴细胞及高CD8+/调节性T细胞比例与卵巢癌良好的预后相关Intraepithelial CD8+tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer.Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:18538-43.doi:10.1073/pnas.0509182102.

[0642] [39]菲格C、琼斯JO、克拉曼M、韦尔斯RJB、地那宁A、陈DS等人.靶向表达FAP的癌相关成纤维细胞中的CXCL12与抗PD-L1免疫疗法协同治疗胰脏癌.Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:20212-7.doi:10.1073/pnas.1320318110.

[0643] [40]乔伊斯JA、菲龙DT.T细胞排斥、免疫优势及肿瘤微环境.Science2015;348:74-80.doi:10.1126/science.aaa6204.

[0644] [41]贝德K、比根M、亚伯拉罕M、沃尔德H、魏斯ID、沃尔德O等人.CXCR4拮抗剂4F-苯甲酰-TN14003抑制白血病及多发性骨髓瘤肿瘤的生长.Exp Hematol 2011;39:282-92.

[0645] [42]贝德K、里巴科夫斯基E、亚伯拉罕M、沃尔德H、魏斯L、罗森伯格E等人.使用利妥昔单抗及高亲和力的CXCR4拮抗剂BKT140靶向非霍奇金淋巴瘤的CD20及CXCR4途径.Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res2013;19:3495-507.doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3015.

[0646] [43]张Y、帕特尔S、阿布德罗阿哈卜H、维特纳M、维莱肯斯C、沈S等人.CXCR4抑制剂在NOG小鼠模型中选择性消除表达CXCR4的人类急性髓性白血病细胞.Cell Death Dis 2012;3:e396.

[0647] [44]法赫姆D、魏斯ID、亚伯拉罕M、贝德K、汉娜W、什洛迈Z等人.CXCR4拮抗剂BKT140对抗人类非小细胞肺癌的体外及体内治疗功效.JThorac Cardiovasc Surg 2012;144:1167-1175.e1.doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.031.

[0648] [45]塔马穆拉H、侯利A、卡纳奇N、伊拉马苏K、米斯摩托M、那卡司马H等人.T140类似物作为CXCR4拮抗剂在乳腺癌的治疗中被确定为抗转移药物.FEBS Lett 2003;550:79-83.

[0649] [46]冯·霍夫DD、欧文T、阿纳FP、基奥雷安EG、因菲特J、摩尔M等人.白蛋白结合型紫杉醇组合吉西他滨可提高胰脏癌的存活率.N Engl JMed 2013;369:1691-1703.

[0650] [47]伊达尔戈MM、埃珀鲍姆R、西门妮丝蒂V、格瓦R、戈兰T、博拉赞奇EH.等人.使用新颖的CXCR4拮抗剂,BL-8040,治疗转移性胰脏癌患者的药物效应动力学(pharmacodynamic,PD)生物标志物的评估.J Clin Oncol2018;36:88-88.doi:10.1200/

JCO.2018.36.5_suppl.88.

[0651] [48]艾默斯LA、米德尔顿G.免疫疗法与化学疗法的相互作用:发挥潜在的协同作用.Cancer Immunol Res 2015;3:436-43.doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0064.

[0652] [49]霍贾L、基比罗M、梅瑟U、基德C、霍格D、巴特勒MO等人.抗PD-1治疗的反应模式:四种放射线标准及转移性黑色素瘤患者总存活率的探索性比较.Br J Cancer 2016;115:1186-92.doi:10.1038/bjc.2016.308.

[0653] [50]王吉兰A、李C-P、博德奇G、狄因A、单Y-S、詹姆森G等人.先前以吉西他滨基的治疗(NAPOLI-1)后,纳米脂质体爱莱诺迪肯组合氟尿嘧啶及亚叶酸治疗转移性胰脏癌:一全球性、随机、开放标签的第3期临床试验.Lancet Lond Engl 2016;387:545-57.doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1。

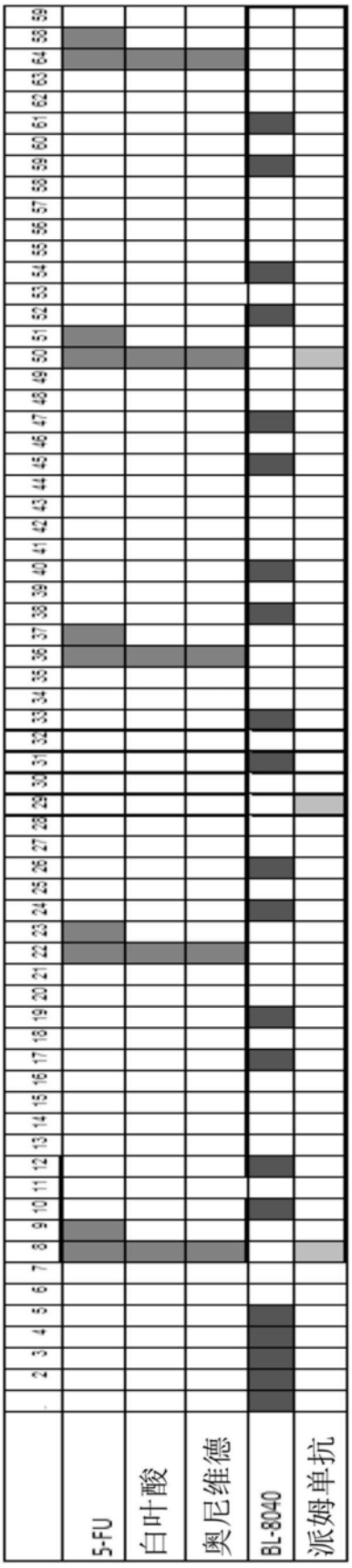


图1