



(21)申請案號：109120659 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 18 日  
 (51)Int. Cl. : *A61K31/519 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*  
 (30)優先權：2019/06/18 美國 62/863,153  
 2019/09/27 美國 62/907,375  
 (71)申請人：美商 G 1 治療公司 (美國) G1 THERAPEUTICS, INC. (US)  
 美國  
 (72)發明人：羅柏茲 派屈克 喬瑟夫 ROBERTS, PATRICK JOSEPH (US)；賴 安 LAI, ANNE  
 (US)；索倫堤諾 潔西卡 A SORRENTINO, JESSICA A. (US)  
 (74)代理人：陳長文  
 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：71 項 圖式數：14 共 150 頁

## (54)名稱

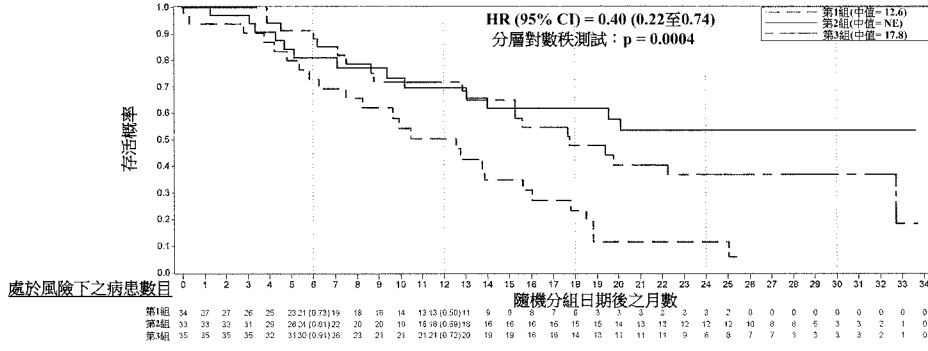
增強癌症病患之抗腫瘤免疫之方法

## (57)摘要

本發明提供一種為患有癌症之病患延長無進展存活期或總存活期之方法，其包含：判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；判定化學療法方案是否誘導免疫原性細胞死亡，且若兩者皆為是，則投與有效量之選自化合物 I、II、III、IV 或 V 或其醫藥學上可接受之鹽的 CDK 4/6 抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時，投與該 CDK4/6 抑制劑；且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較、或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之延長係與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

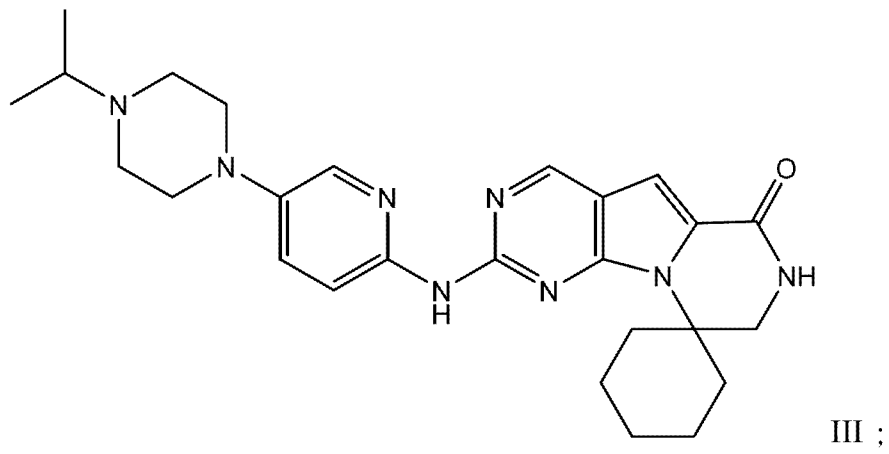
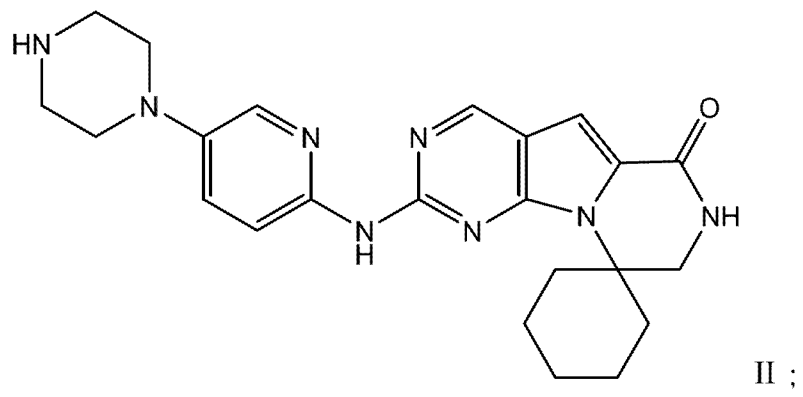
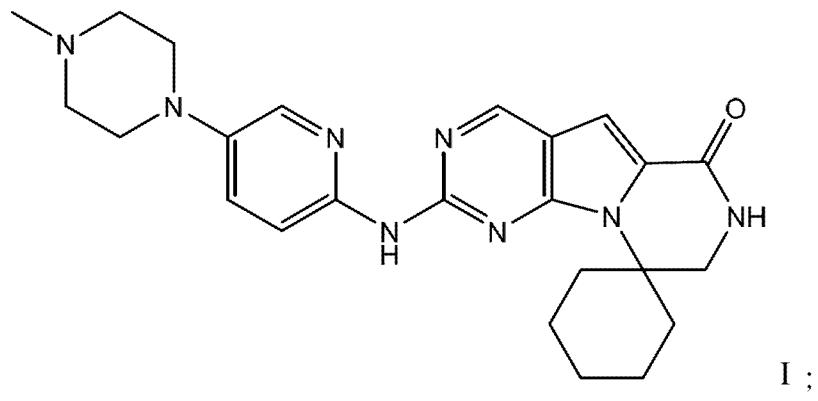
A method for increasing the progression free survival or overall survival of a patient with cancer comprising: determining if the cancer has a surrounding microenvironment that is favorable to immune modulation; determining if the chemotherapy regimen induces immunogenic cell death, and if both are yes, administering an effective amount of a CDK 4/6 inhibitor selected from Compounds I, II, III, IV, or V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the CDK4/6 inhibitor is administered prior to the administration of the chemotherapy or optionally prior to and concurrently with chemotherapy; and, wherein the increase in progression free survival or overall survival is in comparison to the progression free survival or overall survival based on administration of the chemotherapy alone, either based on literature or otherwise publicly available evidence, a comparative during preclinical or clinical trials, or other means accepted by persons skilled in the field.

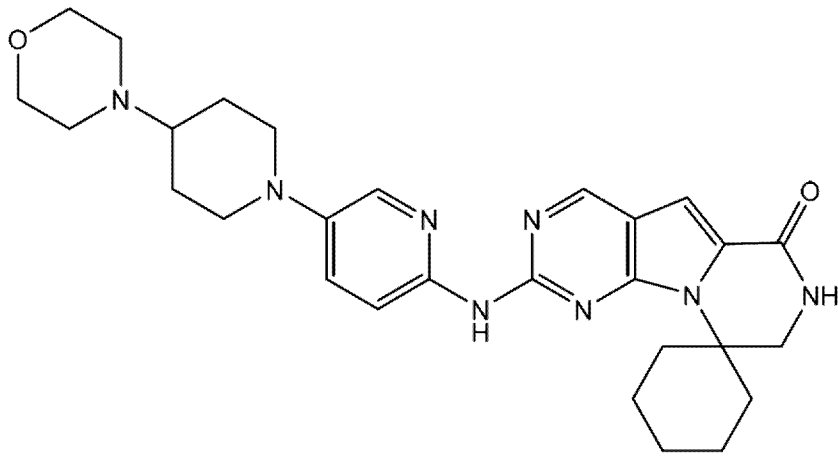
指定代表圖：



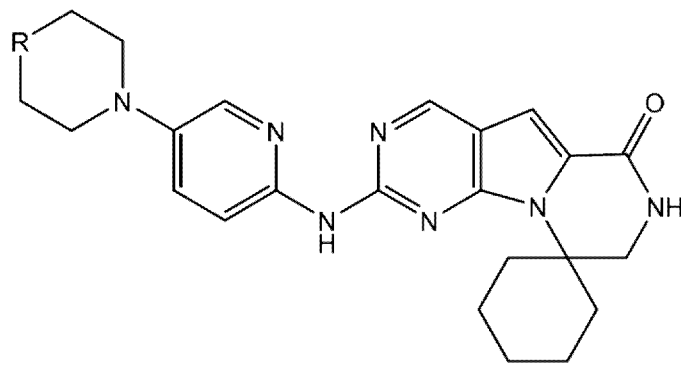
【圖2】

特徵化學式：





IV : 及



V 。



202114684

**【發明摘要】****【中文發明名稱】**

增強癌症病患之抗腫瘤免疫之方法

**【英文發明名稱】****MEANS FOR ENHANCEMENT OF ANTI-TUMOR IMMUNITY IN  
CANCER PATIENTS****【中文】**

本發明提供一種為患有癌症之病患延長無進展存活期或總存活期之方法，其包含：判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；判定化學療法方案是否誘導免疫原性細胞死亡，且若兩者皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時，投與該CDK4/6抑制劑；且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較、或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之延長係與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

**【英文】**

A method for increasing the progression free survival or overall survival of a patient with cancer comprising: determining if the cancer has a surrounding microenvironment that is favorable to immune modulation; determining if the chemotherapy regimen induces immunogenic cell death, and if both are yes, administering an effective amount of a CDK 4/6 inhibitor selected from Compounds I, II, III, IV, or

V, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the CDK4/6 inhibitor is administered prior to the administration of the chemotherapy or optionally prior to and concurrently with chemotherapy; and, wherein the increase in progression free survival or overall survival is in comparison to the progression free survival or overall survival based on administration of the chemotherapy alone, either based on literature or otherwise publicly available evidence, a comparative during preclinical or clinical trials, or other means accepted by persons skilled in the field.

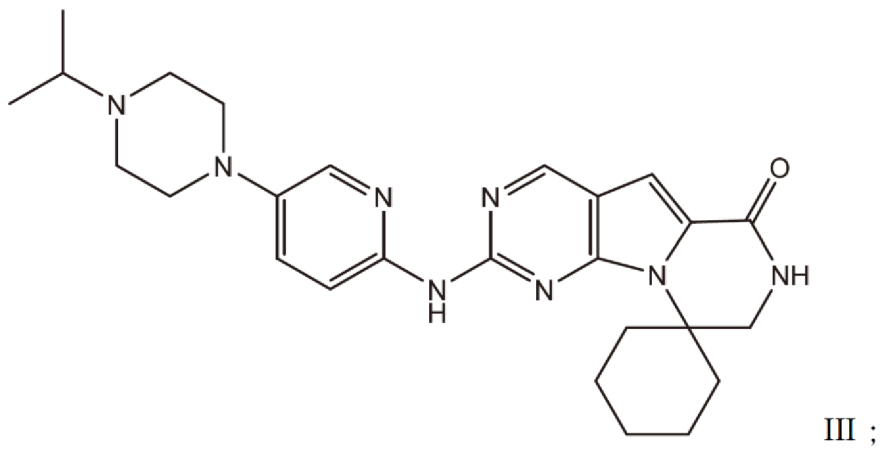
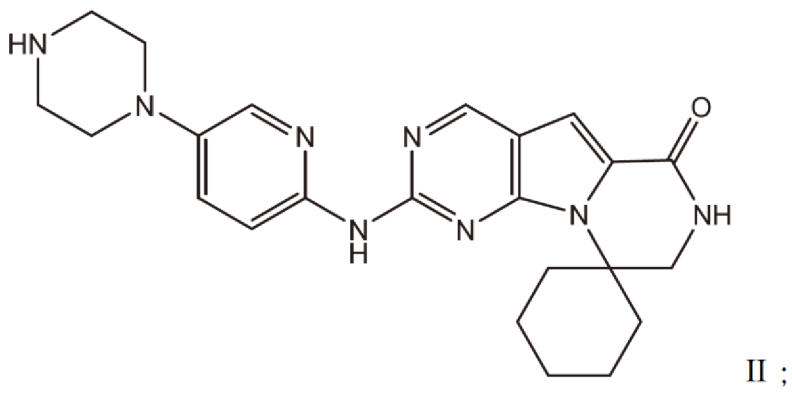
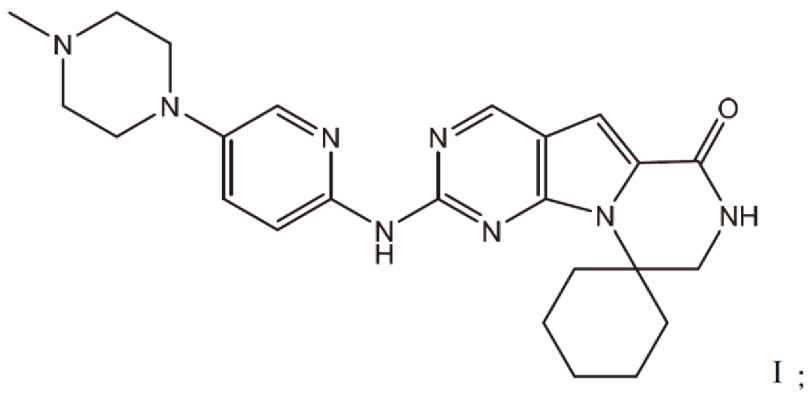
【指定代表圖】

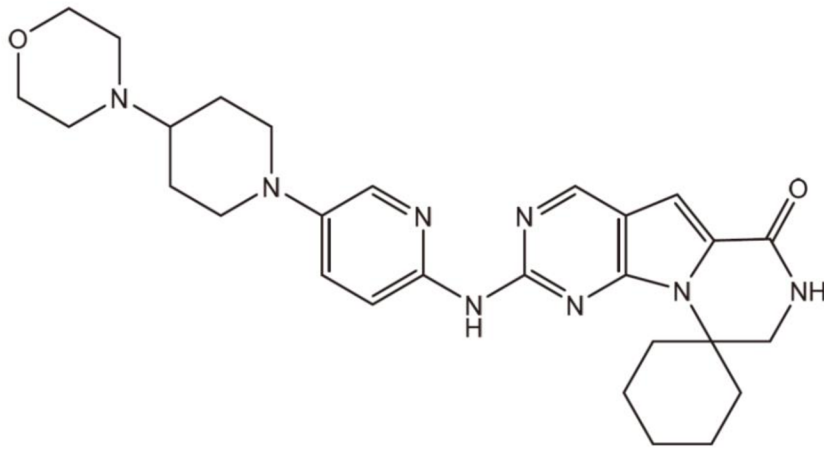
圖2

【代表圖之符號簡單說明】

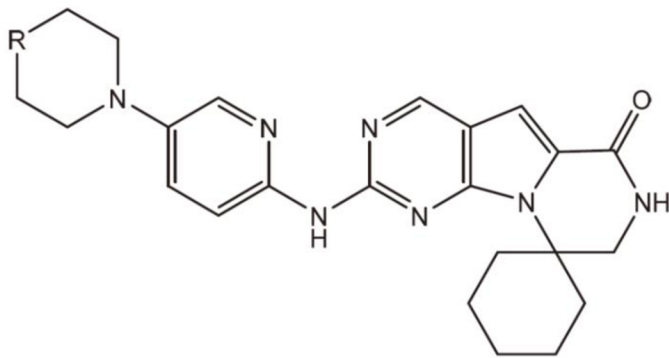
無

【特徵化學式】





IV : 及



V 。

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

增強癌症病患之抗腫瘤免疫之方法

### 【英文發明名稱】

MEANS FOR ENHANCEMENT OF ANTI-TUMOR IMMUNITY IN  
CANCER PATIENTS

### 【技術領域】

【0001】 本發明處於癌症療法領域，且為治療癌症病患之有利方式，該方式增強病患之免疫系統對抗腫瘤的能力，此可產生無進展存活期益處及/或總存活期益處。具體言之，本發明包括以最大化抗腫瘤免疫之方式適當選擇腫瘤類型、化學療法類型及抗細胞週期蛋白依賴性激酶療法及給藥方案之組合。此結果可在不使用免疫檢查點抑制劑(諸如抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4藥劑，諸如抗體)之情況下實現。

### 【先前技術】

【0002】 腫瘤微環境(TME)由不同的細胞(包括免疫細胞)及腫瘤中及腫瘤周圍之非細胞組分組成。已認識到TME在腫瘤進展中起重要作用。TME決定腫瘤進化(腫瘤是否消退、產生耐藥性、逃避免疫系統且/或轉移)且因此影響病患結果。Chen等人, *New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities*. BMC Med. 2015年3月5日;13:45. 數位物件識別碼：10.1186/s12916-015-0278-7。已在腫瘤浸潤性免疫細胞之含量、TME之關鍵組分及病患預後之間觀測到相關性：結腸直腸癌研究顯示更高含量之腫瘤浸潤性CD3+免疫細胞與較佳無病存活期相關。Galon等人, *Type, density, and location of immune*

*cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science.* 2006年9月29日;313(5795):1960-4。

【0003】最近瞭解到，化學療法之作用為極其複雜的，不僅對腫瘤有影響，且亦對病患之免疫細胞有影響，該等免疫細胞通常在保護人體免受患病細胞影響方面起主要作用。因此，化學療法方案應不僅考慮對腫瘤之影響，且亦考慮對腫瘤微環境之影響。

【0004】亦發現，某些化學療法(但並非所有)能夠在腫瘤細胞中觸發稱為「免疫原性細胞死亡」(「ICD」)的路徑(通常參見Locy, H.等人, *Immunomodulation of the Tumor Microenvironment: Turn Foe Into Friend*, *Frontiers in Immunology*, 2018; 9: 2090)。ICD為一種經調節細胞死亡之形式，其誘導腫瘤相關抗原之釋放且觸發抗腫瘤免疫反應。同上。ICD涉及損傷相關分子路徑(「DAMPs」)之釋放，其提醒宿主之免疫系統細胞受損。存在六種促進細胞死亡之DAMP：鈣網蛋白(「CRT」)、高遷移率族蛋白1 (high mobility group box 1; HMGB1)、胞外ATP、I型干擾素、癌細胞衍生之核酸及ANXA1。此等DAMP判定ICD抗腫瘤反應之強度及持久性。亦參見Wang等人, *Immunogenic effects of chemotherapy induced tumour cell death*, *Genes & Diseases* (2018) 5, 194-203。

【0005】化學治療劑亦可藉由干擾腫瘤用於逃避免疫反應之策略來誘導免疫原性效應。參見例如Emens等人, *The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies. Cancer Immunol Res*; 3(5) 2015年5月。舉例而言，化學療法可以藥物依賴性、劑量依賴性及時程依賴性方式調節腫瘤免疫生物學之不同特徵，且

不同化學療法藥物可經由各種機制來調節腫瘤細胞之固有免疫原性(參見例如Chen G, Emens LA. *Chemoimmunotherapy: reengineering tumor immunity*. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62:203-16)。化學療法亦可藉由上調腫瘤抗原本身或抗原結合之MHC I類分子之表現來增強腫瘤抗原呈遞。替代地，化學療法可上調共刺激分子(B7-1)或下調腫瘤細胞表面上表現之共抑制性分子(PD-L1/B7-H1或B7-H4)，從而增強效應T細胞活性之強度。化學療法亦可經由fas依賴性、穿孔蛋白依賴性及顆粒酶B依賴性機制使腫瘤細胞對T細胞介導之裂解更敏感。

【0006】 另外，已獲得關於腫瘤-免疫系統交互作用之基本機制的最新認識，允許基於與免疫效應細胞群體有關之個別腫瘤之微環境之特徵及是否存在某些免疫原性生物標記物及信號來研發腫瘤分類系統。在2009年，Camus等人使用熱型、變異型及冷型之類別報導關於結腸直腸癌的研究。此等腫瘤之2年復發資料為10%、50%及80%。Camus, M.等人, *Coordination of intratumoral immune reaction and human colorectal cancer recurrence*, *Cancer Research* 69, 2685-2693 (2009)。其進一步將變異型腫瘤分類為排斥型或免疫抑制型。其發現，在一些腫瘤中，在侵襲邊緣處發現T細胞但不能浸潤(因此為變異型排斥型)，其允許腫瘤保護自身。在其他情況下，腫瘤具有較低程度之免疫浸潤，其表明邊緣屏障程度較低但存在免疫抑制環境(因此變異型免疫抑制型)。此腫瘤分類現在不僅在結腸直腸癌領域中被接受，且在其他癌症領域中作為預測進展之方式被接受。

【0007】 Galon及Bruni將腫瘤之四類分類擴展為熱型(hot)、變異型-排斥型(altered-excluded)、變異型-免疫抑制型(altered-immunosuppressed)及冷型(cold)，以有助於研究及交流。具體言之，類

別分層係基於腫瘤部位內之免疫細胞之類型、密度及位置(參見圖7a)。作者根據免疫浸潤而非癌症類型對腫瘤進行分類，其中評分系統(「免疫評分」)基於對腫瘤中心及侵襲邊緣處之兩種淋巴球群(CD3及CD8)之定量。評分範圍介於I0 (低密度，諸如在兩個區域中不存在兩種細胞類型)至I4 (兩個位置中之高免疫細胞類型)。將I4腫瘤視為「熱型」且I0腫瘤為「冷型」。據報導，腫瘤進展(T階段)及侵入(N階段)係視此預先存在之適應性瘤內免疫而定。更經常的為，研究者現在觀察腫瘤中之免疫細胞之性質、密度、免疫功能定向及分佈。參見Galon, J.及Bruni, D., 「*Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies*」, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218。

**【0008】** 如由Galon所報導，熱型免疫腫瘤之基本特徵為(i)高程度之T細胞及細胞毒性T細胞浸潤及(ii)檢查點活化或受損的T細胞功能。變異型-免疫抑制型免疫腫瘤係藉由以下進行分類：(i)較差，但並非不存在的T細胞及細胞毒性T細胞浸潤，(ii)存在可溶性抑制性介體，(iii)存在免疫抑制細胞及(iv)存在T細胞檢查點。變異型-排斥型免疫腫瘤之特徵為(i)腫瘤內無有意義的T細胞浸潤及T細胞在腫瘤邊界處之積聚，(ii)致癌路徑之活化，(iii)腫瘤微環境之表觀遺傳調節及再程式化及(iv)異常的腫瘤血管結構及/或基質及(v)低氧。冷型腫瘤之特徵為(i)在腫瘤內及腫瘤邊緣處不存在T細胞及(ii)失敗的T細胞激活(亦即，較差、很少或沒有抗原呈遞、較低腫瘤突變負擔及/或對T細胞殺滅固有的不敏感性)。冷型腫瘤亦可展示低PD-L1表現。

**【0009】** 如本文之圖6中所展示及其2019年3月Nature Reviews

article之第204頁上所報導(參見Galon等人中之圖3)，Galon等人呈現對四種腫瘤類別、腫瘤細胞用於保護自身之機制及可用於突破保護之藥物/療法的全面說明。

【0010】 Thorsson等人基於對包含33種不同癌症類型之超過10,000種腫瘤的廣泛免疫基因體分析而鑑別出涵蓋多種腫瘤類型之六種免疫亞型。參見 Thorsson 等人, 「*The Immune Landscape of Cancer*」, *Immunity* 48, 812-830, 2018。六種免疫亞型為：C1 - 「創傷癒合型(Wound Healing)」, 其特徵在於高增殖率、高血管生成基因表現及Th2細胞對適應性免疫浸潤之偏向；C2 - 「IFN- $\gamma$ 主導型(IFN- $\gamma$  Dominant)」, 其特徵在於最高M1/M2巨噬細胞極化、強CD8信號及高TCR多樣性；C3 - 「發炎型(Inflammatory)」, 其特徵在於升高的Th17及Th1基因、低至中度增殖、低非整倍體及總體細胞複本數改變；C4 - 「淋巴球耗盡型(Lymphocyte Depleted)」, 其特徵在於具有Th1抑制及高M2反應之顯著巨噬細胞標籤；C5 - 「免疫安靜型(Immunologically Quiet)」, 其特徵在於由M2主導之低淋巴球反應及高巨噬細胞反應；及C6 - 「TGF- $\beta$ 主導型(TGF- $\beta$  Dominant)」, 其特徵在於具有高TGF- $\beta$ 及淋巴球浸潤之混合腫瘤亞群。Thorsson 等人指出, 與總存活期(OS)及無進展間隔時間(progression-free interval ; PFI)相關之免疫亞型(具有屬於C3分類之癌症)具有最佳預後, 儘管具有大量免疫組分, C2或C1分類之癌症具有較不有利的結果, 而更多混合標籤亞型C4及C6具有最不有利的結果。

【0011】 Ayers等人使用來自經PD-1治療之病患的預處理基線腫瘤樣本之RNA分析基因表現圖譜(GEP)且鑑別出與9種癌症類型之臨床活性相關的免疫相關標籤。參見Ayers等人, 「*IFN- $\gamma$ -related mRNA profile*

*predicts clinical response to PD-1 blockade*」, *J Clin Invest.* 2017;127(8):2930-2940。其發現，T細胞發炎之GEP含有與抗原呈遞、趨化介素表現、細胞毒活性及適應性免疫抗性相關之IFN- $\gamma$ 反應基因，且此等特徵對於使用檢查點抑制劑獲得臨床效益為必需的，但不總是為足夠的。其鑑別出六種基因之亞(「IFN- $\gamma$ 標籤」)及其他18種基因(「擴增免疫基因標籤(Expanded Immune Gene Signature)」)，其之表現圖譜提供用於測定PD-1/PD-L1導向之單株抗體治療之療效的預測值。

**【0012】** 儘管在更多地瞭解化學療法對腫瘤微環境之影響及對腫瘤進行分類以提高理解及病患結果方面取得進展，但明顯需要更多的研究及發現來改善可能產生無進展存活期益處及/或總存活期益處的療法之有效性。推進癌症療法所涉及之因素之複雜性及數目使得此目標難以實現且預測具有挑戰性。

#### **【發明內容】**

**【0013】** 本發明處於癌症療法領域，且為治療癌症病患之有利方式，該方式增強病患之免疫系統對抗腫瘤的能力，此可產生無進展存活期益處及/或總存活期益處。考慮到複雜的免疫系統之所有變量及將會改變免疫系統之差異效應療法，通常難以在實際人類活體內經驗之前，在免疫腫瘤學領域中預測且因此提供有意義的療法。

**【0014】** 本發明提供一種使用腫瘤類型、化學療法類型及抗細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK)療法及給藥方案之組合之適當選擇以最大化抗腫瘤免疫來測定療法結果之方法，且因此提供治療方案。除增強通用免疫監視之外，益處可為逆轉T細胞衰竭、增強包括T細胞之免疫細胞活化、形成免疫記憶及/或減少免疫抑制。此結果可在不使用免疫檢查點抑制劑(諸

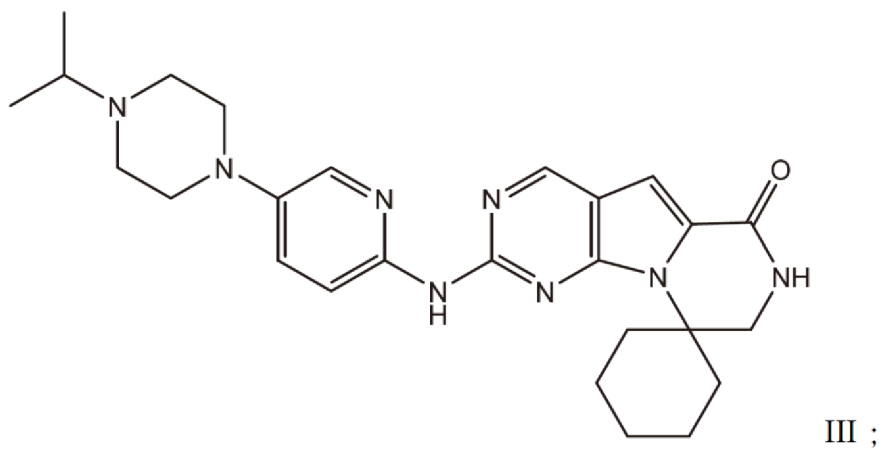
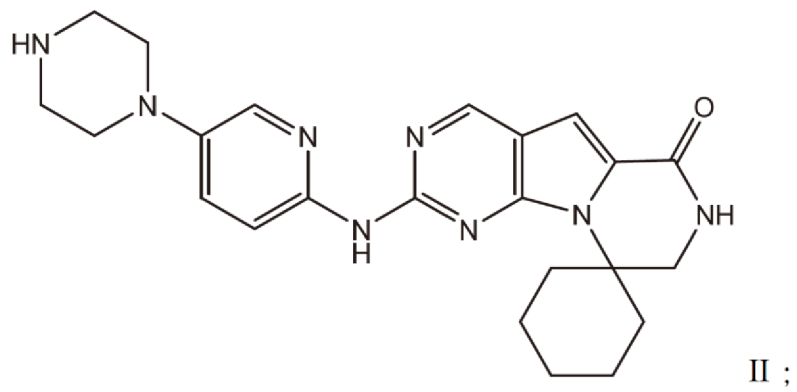
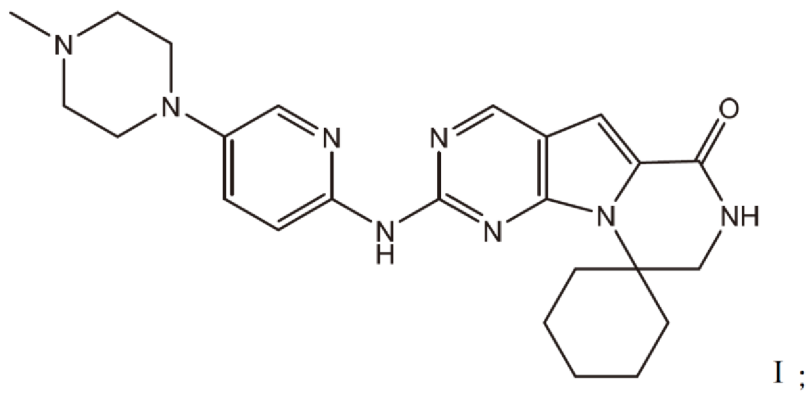
如抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA4藥劑，諸如抗體)之情況下實現。

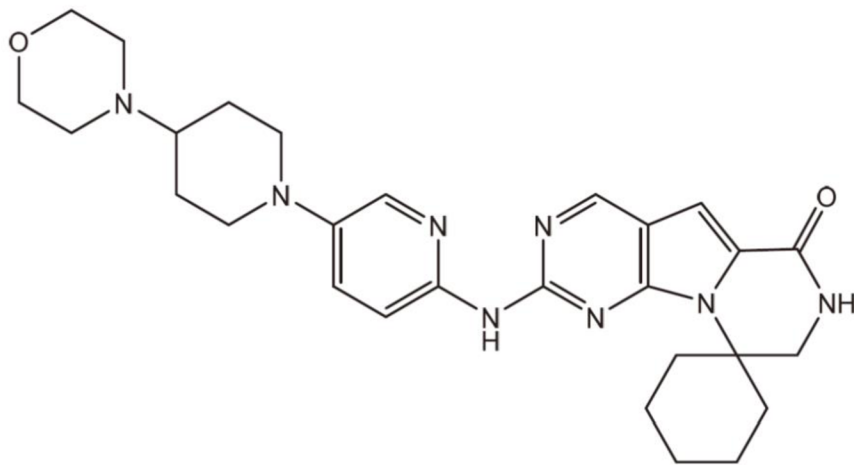
**【0015】** 具體言之，經由人類臨床試驗已發現，當為高度免疫原性之癌症，例如具有高免疫評分之癌症，例如I3或I4 (如Galon, J.及Bruni, D., 「*Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies*」中所定義，見上文，其以引用之方式併入本文且在下文進一步論述)、高IFN- $\gamma$ 表現或其他可接受之免疫原性易感性指示物經造成免疫介導之反應(包括(但不限於)免疫原性細胞死亡及/或調節T細胞(Treg細胞)抑制)之化學療法以及至少在投與化學療法之前投與或替代地在投與化學療法之前及與其同時投與之短效CDK4/6抑制劑治療時，可改善無進展存活期及/或總存活期。當癌症療法包括適當給藥方案中之此等三種組分時，存在藉由改變T細胞之環境遠離免疫抑制環境(亦即Treg細胞)且朝向T細胞活性之增強及細胞毒性T細胞(CD8+細胞)之增加來促進無進展存活期及總存活期的免疫腫瘤學效應。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑進一步以維持型治療方案投與，其中CDK4/6抑制劑在無需化學療法之情況下以常規劑量作為單一試劑投與，例如(但不限於)在完成化學療法治療後一週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑進一步與化學治療劑一起以維持型治療方案投與，其中CDK4/6抑制劑與較低劑量之化學療法一起以常規劑量投與，例如(但不限於)在完成初始化學療法治療方案後每月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每五個月一次或每六個月一次。

**【0016】** 在一替代性實施例中，當根據Galon等人評分系統分類為變異型-排斥型或變異型免疫抑制型之癌症經增強免疫介導之抗腫瘤反應

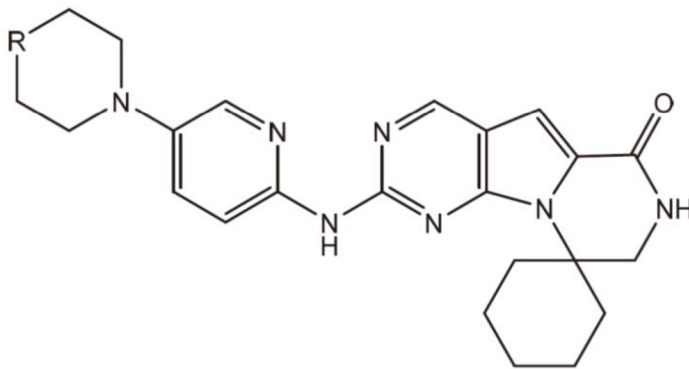
之化學療法(包括(但不限於)誘導免疫原性細胞死亡之化學療法)以及至少在投與化學療法之前投與或替代地在化學療法之前及與其同時投與之短效CDK4/6抑制劑治療時，可改善無進展存活期及/或總存活期。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑進一步以維持型治療方案投與，其中CDK4/6抑制劑在無需化學療法之情況下以常規劑量作為單一試劑投與，例如(但不限於)在完成化學療法治療後一週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次或每六週一次。在一些實施例中，CDK4/6抑制劑進一步與化學治療劑一起以維持型治療方案投與，其中CDK4/6抑制劑與較低劑量之化學療法一起以常規劑量投與，例如(但不限於)在完成初始化學療法治療方案後每月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每五個月一次或每六個月一次。

**【0017】** 在某些實施例中，短效CDK 4/6抑制劑係選自：





IV : 或



V

其中R為C(H)X、NX、C(H)Y或C(X)<sub>2</sub>，

其中X為直鏈、分支鏈或環狀C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>烷基，包括甲基、乙基、丙基、環丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、環丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、第二戊基及環戊基；及

Y為NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>獨立地為X，或其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>為烷基，其一起形成包括一個或兩個雜原子(N、O或S)之橋；

且其中，兩個X基團可一起形成烷基橋或包括一個或兩個雜原子(N、S或O)之橋，以形成螺化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0018】** 細胞毒性化學療法通常不會在健康細胞與癌細胞之間進行區分—無差別地殺滅兩者，包括骨髓中產生白血球、紅血球及血小板之重

要幹細胞。此化學療法誘導之骨髓損傷稱為骨髓抑制。當白血球、紅血球及血小板耗盡時，接受化學療法之病患處於增加的感染風險、經歷貧血及疲勞且處於增加的出血風險下。骨髓抑制通常需要投與急救干預，諸如生長因子及血液或血小板輸注，且亦可引起化學療法劑量延遲及減少。其亦可引起更多的醫院及醫生訪視—對病患及醫療保健系統造成負擔，且增加病患之風險。骨髓保存劑為一種在以其他方式將此類細胞加壓、損傷或殺滅之情形(諸如化學療法)下保存造血幹細胞、白血球、紅血球及/或血小板之藥劑。

**【0019】** 化合物 I (亦稱為「曲拉西利(trilaciclib)」且由 G1 Therapeutics, Inc. 研發)目前正在多個人類臨床試驗中進行研究，其用作在化學療法之前經由靜脈內注射與以下一起投與之骨髓保存劑：1)在轉移性三陰性乳癌(mTNBC)中為吉西他濱(gemcitabine)及卡鉑(carboplatin)；2)在晚期小細胞肺癌(SCLC)中為拓朴替康(topotecan)；3)在SCLC中為卡鉑及依託泊苷(etoposide)；及4)在SCLC中為卡鉑、依託泊苷及PD-L1免疫檢查點抑制劑阿特珠單抗(atezolizumab) (Tecentriq®)。

**【0020】** 化合物 III (亦稱為「勒奧西利(lerociclib)」且由 G1 Therapeutics, Inc. 研發)目前正作為抗腫瘤劑在多個人類臨床試驗中進行研究以與EGFR抑制劑奧希替尼(osimertinib) (Tagrisso®)組合治療1) EGFR-突變體非小細胞肺癌，且與氟維司群(fulvestrant)組合治療2) ER+、HER2-乳癌。

**【0021】** 如本文所提供，短效CDK4/6抑制劑曲拉西利在本文用作上述CDK 4/6抑制化合物之非限制性實例。化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽中之任一者可用於本文所描述之方法及方案中，且視

為可獨立地與曲拉西利之發明性用途之參考互換以改善無進展存活期及/或總存活期。

**【0022】** 出乎意料地發現，使用曲拉西利作為骨髓保存劑以在化學療法期間保存造血祖細胞及幹細胞成活力之人類臨床試驗實際上反而引起整個病患群體之總存活期改善，在例如三陰性乳癌(TNBC)中具有統計顯著性。因此，完全出人意料的為，人類臨床試驗具有不同的且比設計及預期更佳的结果。當考慮個別腫瘤之免疫原性時，效應甚至更大。此出人意料的免疫腫瘤學效應為本發明之基礎。

**【0023】** 相比之下，當用作骨髓保存劑以治療小細胞肺癌(通常視為免疫學上冷型癌症)時，曲拉西利以及依託泊苷及卡鉑按設計生效，具有統計學上顯著之骨髓保存效應，但在病患群體之無進展存活期或總存活期方面沒有統計學上顯著之改善。然而，查核臨床試驗資料指示，在有反應者之亞群內，在接受曲拉西利之彼等病患中觀測到顯著的免疫活性，最顯著的為新T細胞純系之擴增(參見實例5，圖11至圖14)。重要的為，觀測到T細胞之選殖擴增增加之此等相同病患亦經歷延長的總存活期。

**【0024】** 本文所展示之非臨床及臨床資料指示，曲拉西利(及因此本文所描述之短效CDK 4/6化合物中之任一者)之抗腫瘤功效益處為免疫介導之現象，其中化學療法及腫瘤之類型皆與結果相關。誘導免疫介導之反應(例如免疫原性細胞死亡)之化學療法及具有更有利於免疫調節之微環境的腫瘤支持曲拉西利之抗腫瘤功效。

**【0025】** 此外，臨床資料指示，諸如IFN- $\gamma$ 信號傳導以及T細胞溶胞活性、抗原呈遞及趨化介素產生之相關生物學之因素在曲拉西利之抗腫瘤功效中起重要作用。重要的為，如本文所描述，可在開始療法之前量測測

定CDK4/6抗腫瘤功效之潛在有效性的因素，從而提供有效且可重複的測定潛在有效性並實施能夠延長整體及/或無進展存活期之治療方案。

【0026】舉例而言，儘管SCLC之特徵在於高度的基因體不穩定性及吸菸相關之突變圖譜，SCLC腫瘤嚴重地降低主要組織相容複合體I類及II類複合物之含量，為逃避抗腫瘤免疫之已知方法(使其在免疫學上為「冷型樣(cold-like)」腫瘤) (Semenova等人, *Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer*. *Genes Dev* 2015; 29: 1447-62)。因此，在SCLC中，曲拉西利用以減少化學療法誘導之骨髓抑制，未必改善病患群體之抗腫瘤功效。相比之下，TNBC通常為基因體不穩定的，且當用吉西他濱(強效ICD藥劑)進行治療時，腫瘤微環境可為更強的免疫原性或「熱型樣(hot-like)」(參見例如Park等人, *How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming immuno-molecular strategies*. *ESMO Open* 2018; 3 (增刊1): e000357)，從而產生改善的抗腫瘤功效。

【0027】具體言之，如以下實例中所描述，在2019年5月15日之初始資料截止日，與單獨添加GC相比，當將曲拉西利添加至吉西他濱/卡鉑(GC)排程中以治療mTNBC (兩種排程時程)時，在抗腫瘤功效方面取得臨床上有意義的改善。特定而言，初始資料截止日顯示，中值總存活期自單獨使用GC之12.6個月(第1組G/C療法(21天週期中之第1天及第8天))；添加曲拉西利之20.1個月(第2組：G/C療法(第1天及第8天)加上在21天週期中之第1天及第8天IV投與的曲拉西利)及17.8個月(第3組：G/C療法(第2天及第9天)加上在21天週期中之第1天、第2天、第8天及第9天IV投與的曲拉西利)顯著延長(參見表5；圖2)。在2020年5月15日之隨訪資料截止日，

第1組之中值OS (95% CI)為12.6 (6.3、15.6)個月，第2組尚未達成中值OS (NR) (由於病患群體存活率延長) (10.2, NR) (HR = 0.31, P = 0.0016)，且第3組為17.8 (12.9, 32.7)個月(HR = 0.40, P = 0.0004)。對於合併之第2組及第3組，中值OS為19.8 (14.0, NR)個月(HR = 0.37, 相較於第1組, P <0.0001)。重要的為，在分類為CDK4/6-複製依賴性或不確定的腫瘤之間，ORR、PFS或OS沒有差異。

【0028】考慮到此研究中較小的樣本大小，在接受曲拉西利之兩個組中，可將抗腫瘤功效之益處視為類似的。單獨使用GC之中值總存活期與在類似環境中治療之患有mTNBC之病患的公開文獻一致(參見O'Shaughnessy等人, Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3840-47)。在接受0-2次針對轉移性疾病之先前化學療法方案之病患中，在依尼帕瑞(iniparib)加上GC與單獨使用GC之3期研究中，單獨用GC治療之258名病患之中值總存活期為11.1個月(同上)。類似地，在針對患有mTNBC之病患之一線治療的組合化學療法之最近研究中，GC之中值OS為12.1個月(Yardley等人, *nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial*. *Ann Oncol* 2018; 29: 1763-70)。

【0029】咸信在某些腫瘤類型及化學治療方案中使用曲拉西利藉由有差異地遏制細胞毒性及調節性T細胞亞群，隨後與腫瘤中之調節性T細胞(Treg)相比更快地恢復細胞毒性T淋巴球(CTL)來增強免疫活化且促進抗

腫瘤免疫。CTL與Treg之間的細胞週期動力學之此差異性改變使得CTL與Treg的比例更高、增強T細胞活化及減少Treg介導之免疫抑制功能。總之，此等事件促進CTL介導之腫瘤細胞清除率。因此，曲拉西利之抗腫瘤效應由T細胞之短暫增殖停滯引起(保護其免受化學療法誘導之損傷)，隨後在腫瘤微環境中在較少Treg之情況下活化CTL。

**【0030】** 另外，T細胞受體(TCR)分析證實曲拉西利在治療期間可在擴增抗腫瘤T細胞亞群方面起重要作用。如下文實例5中進一步描述，與僅接受E/P/A之病患相比，接受依託泊苷、卡鉑及PD-L1抑制劑(阿特珠單抗)(E/P/A)之患有小細胞肺癌之病患(接受了曲拉西利)在用曲拉西利治療後具有顯著更高數目的經擴增T細胞純系( $P = 0.01$ ，圖11)。另外，在曲拉西利組中有反應之病患比接受安慰劑之病患具有更多的T細胞選殖擴增( $p = 0.001$ )，且比對曲拉西利無反應之病患具有更多的選殖擴增( $p = 0.006$ )。與安慰劑不同，曲拉西利顯著增加新擴增純系之數目及分率，從而證實將曲拉西利添加至依託泊苷、卡鉑、阿特珠單抗治療方案中增強了T細胞介導之抗腫瘤反應。此等資料支持誘導免疫介導之反應的曲拉西利。

**【0031】** 重要的為，可在投藥之前預測延長某些腫瘤類型之總存活期的能力。舉例而言，如下文實例2中所描述，相較於不接受曲拉西利之患有分類為C2 IFN- $\gamma$ 主導型之TNBC的彼等病患，在接受曲拉西利之病患中觀測到總存活期及無進展存活期之統計學上顯著的改善，其TNBC根據Thorsson等人的六類免疫標籤分類系統(如Thorsson等人，「*The Immune Landscape of Cancer*」所定義，見上文，其以引用之方式併入本文中且在下文進一步論述)分類為C2 IFN- $\gamma$ 主導型。如實例3中所描述，與患有具

有高「IFN- $\gamma$ 標籤」及「擴增免疫標籤」評分之TNBC且不接受曲拉西利之病患相比，在接受曲拉西利之病患中觀測到總存活期及無進展存活期之類似統計學上顯著的改善，其TNBC根據Ayers等人的分類系統(如Ayers等人，「*IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade*」中所定義，見上文，其以引用之方式併入本文中且在下文進一步論述)具有高「IFN- $\gamma$ 標籤」及「擴增免疫標籤」評分。此外，如實例4中所描述，患有TNBC PD-L1陽性腫瘤之接受曲拉西利之病患比患有TNBC PD-L1陽性腫瘤之不接受曲拉西利的病患具有顯著更長的總存活期。

**【0032】** 除短暫的CDK4/6抑制之免疫活化作用之外，已發現效果係與腫瘤之CDK4/6-複製依賴性無關(參見下表6-8)。舉例而言，儘管mTNBC主要為一種功能性CDK4/6-複製依賴性疾病，但在下文描述之此人類臨床試驗中選入之病患亞群患有CDK4/6-複製依賴性腫瘤。基於臨床前研究之觀測，藉此在Rb-勝任型小鼠模型中與卡鉑組合投與帕博西尼(palbociclib)(Roberts等人, *Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 476-87*)，存在誘導G1停滯可減少腫瘤細胞之增殖且不利地影響CDK4/6-複製依賴性腫瘤之化學療法之療效的理論風險。然而，與多種化學治療劑同時投與且在多個CDK4/6依賴性小鼠模型中的此類特定CDK4/6抑制劑之臨床前研究以及使用CDK4/6-複製依賴性之已確立標籤的此研究之臨床資料(參見表6)未顯示本文所描述之短效CDK4/6抑制劑負面地影響化學療法之抗腫瘤活性的證據。

**【0033】** 因此，如本文所提供，包括本文描述之CDK4/6抑制劑以

及增強免疫介導之反應之化學治療劑(例如(但不限於)誘導ICD之化學治療劑)可用於治療CDK 4/6-複製依賴性腫瘤、CDK4/6複製-非依賴性腫瘤或具有CDK 4/6依賴性及非依賴性細胞之異質性腫瘤，其中腫瘤為熱型，或在替代性實施例中為變異型-免疫抑制型或變異型排斥型。同樣，包括本文描述之CDK4/6抑制劑以及化學治療劑(例如誘導ICD之化學治療劑)可用於治療CDK 4/6-複製依賴性腫瘤、CDK4/6複製-非依賴性腫瘤或具有CDK 4/6依賴性及非依賴性細胞之異質性腫瘤，其中腫瘤為免疫原性的，例如測定：為免疫原性上熱型；具有I3或I4之免疫評分；為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」；具有高「IFN- $\gamma$ 標籤」或「擴增免疫標籤」評分；為PD-L1陽性；或為免疫原性的，如由此項技術中已知的任何其他可識別評定所判定。

**【0034】** 因此，本發明包括至少一種用於延長患有癌症之病患之無進展存活期及/或總存活期之方法，其包含：

(i) 判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；

(ii) 判定化學療法方案是否能夠誘導免疫介導之反應，例如免疫原性細胞死亡(ICD)，及

(iii) 若(i)及(ii)皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑；

其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期及/或總存活期之延長與基於單獨投與該化學療法之經預測總存活期進行比較。

**【0035】** 在一些實施例中，判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的

主要組織相容複合體I類抗原。在一些實施例中，判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的主要組織相容複合體II類抗原。在一些實施例中，判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類及II類抗原。在一些實施例中，該病患患有分類為免疫原性之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為熱型之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為變異型-排斥型之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之癌症。在一些實施例中，該病患患有為PD-L1陽性之癌症。

**【0036】** 在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物II或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物IV或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物V或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約24小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，在投與該免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約4小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，在投與該免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約30分鐘或更短時間

投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，該CDK4/6抑制劑係在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約22至26小時首次投與，且在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約4小時或更短時間再次投與。在一些實施例中，不向該病患投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，在完成維持治療方案中之化學療法治療後投與該CDK4/6抑制劑一或多次，例如一週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次、每六個月一次。在一些實施例中，在完成化學療法劑量減少之維持治療方案中之治療後，與化學治療劑組合投與該CDK4/6抑制劑一或多次，例如至少每月一次、至少每兩個月一次、至少每三個月一次、至少每四個月一次、至少每五個月一次或至少每六個月一次。

**【0037】** 在替代性實施例中，提供一種改善患有癌症之人類病患之無進展存活期及/或總存活期之方法，其包含：

- (i) 判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響；
- (ii) 基於該癌症，判定該病患是否可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；
- (iii) 且，若判定癌症在免疫學上易受CDK 4/6抑制影響且可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之該化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前，或替代地在投與該化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且，其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期及/或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期及/

或總存活期進行比較。

【0038】 在一些實施例中，判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類抗原。在一些實施例中，判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的主要組織相容複合體II類抗原。在一些實施例中，判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響包含評定該癌症是否具有可用於引發免疫效應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類及II類抗原。在一些實施例中，該病患患有分類為免疫原性之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為熱型之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為變異型-排斥型之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之癌症。在一些實施例中，如本文所描述，該病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之癌症。在一些實施例中，該病患患有為PD-L1陽性之癌症。

【0039】 在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物II或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物IV或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物V或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約24小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例

中，在投與該免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約4小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，在投與該免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約30分鐘或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，該CDK4/6抑制劑係在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約22至26小時首次投與，且在投與免疫反應介導化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)之前約4小時或更短時間再次投與。在一些實施例中，不向該病患投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，在完成維持治療方案中之化學療法治療之後投與該CDK4/6抑制劑一或多次，例如一週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次、每六個月一次。在一些實施例中，在完成化學療法劑量減少之維持治療方案中之治療後，與化學治療劑組合投與該CDK4/6抑制劑一或多次，例如至少每月一次、至少每兩個月一次、至少每三個月一次、至少每四個月一次、至少每五個月一次或至少每六個月一次。

**【0040】** 能夠誘導免疫介導之反應的化學療法通常為此項技術中已知的，且包括(但不限於)烷基化劑，諸如環磷醯胺、曲貝替定(trabectedin)、替莫唑胺(temozolomide)、美法侖(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吉西他濱及5-氟尿嘧啶(5-FU)；細胞毒性抗生素，諸如博萊黴素(bleomycin)及蒽環黴素(anthracyclins)，包括多柔比星(doxorubicin)、道諾比星(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及戊柔比星(valrubicin)；紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)及多西他賽(docetaxel)；拓樸異構酶抑制劑，諸如拓朴替康、伊立替康(irinotecan)及

依託泊苷；鉑化合物，諸如卡鉑及順鉑(cisplatin)；硼替佐米(bortezomib)，26S 蛋白酶體次單元之抑制劑；蒽環黴素(anthracyclines)、紫杉烷、環磷醯胺(cyclophosphamide)、長春花生物鹼(vinca alkaloid) (諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)；甲胺喋呤；絲裂黴素C(mitomycin C)；吉西他濱、氟達拉濱(fludarabine)；及胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)；及其中之任一者組合。

**【0041】** 適用於使用當前所描述之方法進行治療之靶向癌症包括免疫原性或易受免疫腫瘤學化學治療性治療方案影響的彼等腫瘤。在一些實施例中，待治療之病患患有選自由以下組成之群的免疫原性癌症：乳癌(包括雌激素受體(ER)-陽性乳癌、三陰性乳癌)、非小細胞肺癌、頭部及頸部鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma；cHL)、膀胱癌、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PBMCL)、尿道上皮癌、高微衛星不穩定性(MSI-H)實體腫瘤、錯配修復缺陷型(dMMR)實體腫瘤、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、食道之鱗狀細胞癌、宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、腎細胞癌、卵巢癌、肛管癌、結腸直腸癌及黑素瘤。

**【0042】** 因此，本文所提供的包括：

A. 一種用於延長患有癌症之病患之無進展存活期或總存活期之方法，其包含：(i)判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；(ii)判定該化學療法方案是否誘導免疫介導之反應，諸如免疫原性細胞死亡；且(iii)若(i)及(ii)皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前

或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑；且，其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之延長與基於單獨投與該化學療法之無進展存活期或總存活期進行比較。

B. 一種改善患有癌症之人類病患之總存活期之方法，其包含：(i) 判定該癌症之免疫原性分類；(ii) 基於該癌症，判定病患是否可投與能夠誘導免疫介導之反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；及，(iii) 若判定可投與能夠誘導免疫介導之反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之該化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

C. 提供一種改善患有癌症之人類病患之無進展存活期及/或總存活期之方法，其包含：(i) 判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響；(ii) 基於該癌症，判定該病患是否可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；(iii) 且，若判定癌症在免疫學上易受CDK 4/6抑制影響且可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前，或替代地在投與該化學療法之前及與

其同時投與該CDK4/6抑制劑，且，其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

D. 提供一種改善患有癌症之人類病患之無進展存活期及/或總存活期之方法，其包含：(i)判定該癌症是否為免疫原性；(ii)基於該癌症，判定該病患是否可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；(iii)且，若判定該癌症為免疫原性且可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之該化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前，或替代地在投與該化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

E. 一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於延長患有癌症之病患之無進展存活期或總存活期的藥劑，該用途包含：(i)判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；(ii)判定該化學療法方案是否誘導免疫介導之反應，諸如免疫原性細胞死亡，及(iii)若(i)及(ii)皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且，其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨

床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之延長與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

F. 一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於改善患有癌症之人類病患之總存活期的藥劑，該用途包含：(i)判定該癌症之免疫原性分類；(ii)基於該癌症，判定該病患是否可投與能夠誘導免疫介導之反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；及，(iii)若判定可投與能夠誘導免疫介導之反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之該化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

G. 提供一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於改善患有癌症之人類病患之無進展存活期及/或總存活期的藥劑，該用途包含：(i)判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響；(ii)基於該癌症，判定該病患是否可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；(iii)且，若判定癌症在免疫學上易受CDK 4/6抑制影響且可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或

其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前，或替代地在投與該化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

H. 提供一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於改善患有癌症之人類病患之無進展存活期及/或總存活期的藥劑，該用途包含：(i)判定該癌症是否為免疫原性；(ii)基於該癌症，判定該病患是否可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)；(iii)且，若判定該癌症為免疫原性且可投與誘導免疫反應之化學療法(例如，誘導ICD之化學療法)，則投與有效量之該化學療法以及有效量之選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或化合物V或其醫藥學上可接受之鹽的短效CDK4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前，或替代地在投與該化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑，且其中依據文獻或其他公開可獲得的證據、臨床前或臨床試驗期間之比較或熟習此項領域者可接受之其他方式，將無進展存活期或總存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該無進展存活期或總存活期進行比較。

#### 【圖式簡單說明】

【0043】圖1為G1T28-04人類臨床試驗之研究示意圖，該試驗評定當在卡鉑及吉西他濱(GC療法)之前對患有轉移性三陰性乳癌(mTNBC)之病患進行投藥時，曲拉西利(化合物I)在保護骨髓及免疫系統及增強化學療法抗腫瘤功效方面的臨床效益。治療階段由21天週期組成：在吉西他濱

/卡鉑輸注之前，以240 mg/m<sup>2</sup>靜脈內投與曲拉西利。以1000 mg/m<sup>2</sup>經由IV投與吉西他濱。基於各病患之曲線下面積(AUC)為2，以所計算劑量IV投與卡鉑。在給藥前且在奇數週期中之第1天；在治療後訪視時；且在第一次流動式細胞量測分析之存活期隨訪時採集周邊血液樣本。每9週完成腫瘤評定至第39週且之後每12週完成腫瘤評定。如圖式中所提供：LOT=療法路線，Trila=曲拉西利，Tox=毒性，PD=疾病進展，WD=退出，DC=中斷，PI=主要研究者，ANC=絕對嗜中性白血球計數，IV=靜脈注射，OS=總存活期，PTV=治療後訪視，FU=隨訪。曲拉西利對PFS及OS之影響已在兩種資料快照之間穩定：資料截止日為2019年6月28日且幾乎一年後為2020年5月15日。

**【0044】** 圖2為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖(Kaplan-Meier plot)。x軸描繪隨機分組之月數及處於風險下之病患數目。y軸描繪存活之概率。相較於第1組，第3組之總存活期顯著更長(風險比=0.40；標稱p=0.0004)，且相較於第1組，第2組之總存活期顯著更長(風險比=0.31；標稱p=0.0016)。資料截止日為2020年5月15日。

**【0045】** 圖3為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之無進展存

活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數及處於風險下之病患數目。y軸描繪無進展之概率。資料截止日為2020年5月15日。

**【0046】** 圖4A為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之總存活期之森林圖(Forest plot)。資料之目的為治療群體，且彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。後天性三陰性乳癌係指患有確診的轉移性三陰性乳癌之病患且任何前述活組織檢查顯示雌激素及孕酮受體或HER2陽性。彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。自分層對數秩測試獲得雙側p值。根據Cox比例風險模型計算兩個治療組之間的風險比(曲拉西利相較於僅吉西他濱/卡鉑)以及其95%信賴區間(CI)，其中治療及可適用的分層因素作為固定項包括在內。如圖中所提供：ECOG = 東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)。自分層對數秩測試獲得P值，其中可適用的分層因素作為共變量。在2019年6月28日之資料截止日進行分析。

**【0047】** 圖4B為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之森林圖。資料之目的為治療群體，且彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。後天性三陰性乳癌係指患有確診的轉移性三陰性乳癌之病患且任何前述活組織檢查顯示雌激素及孕酮受體或HER2陽

性。彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。自分層對數秩測試獲得雙側p值。根據Cox比例風險模型計算兩個治療組之間的風險比(HR) (曲拉西利相較於僅吉西他濱/卡鉑)以及其95%信賴區間(CI)，其中治療及可適用的分層因素作為固定項包括在內。如圖中所提供：ECOG =東部腫瘤協作組。自分層對數秩測試獲得P值，其中可適用的分層因素作為共變量。在2019年6月28日之資料截止日進行分析。

**【0048】** 圖4C為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之總存活期之森林圖。資料之目的為治療群體，且彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。後天性三陰性乳癌係指患有確診的轉移性三陰性乳癌之病患且任何前述活組織檢查顯示雌激素及孕酮受體或HER2陽性。彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。自分層對數秩測試獲得雙側p值。根據Cox比例風險模型計算兩個治療組之間的風險比(曲拉西利相較於僅吉西他濱/卡鉑)以及其95%信賴區間(CI)，其中治療及可適用的分層因素作為固定項包括在內。如圖中所提供：ECOG =東部腫瘤協作組。自分層對數秩測試獲得P值，其中可適用的分層因素作為共變量。在2020年5月15日之資料截止日進行分析。

**【0049】** 圖4D為來自第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)的三陰性乳癌人類病患之無進展存

活期之森林圖。資料之目的為治療群體，且彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。後天性三陰性乳癌係指患有確診的轉移性三陰性乳癌之病患且任何前述活組織檢查顯示雌激素及孕酮受體或HER2陽性。彙集曲拉西利第2組及第3組之資料以進行預定亞群分析。自分層對數秩測試獲得雙側p值。根據Cox比例風險模型計算兩個治療組之間的風險比(HR) (曲拉西利相較於僅吉西他濱/卡鉑)以及其95%信賴區間(CI)，其中治療及可適用的分層因素作為固定項包括在內。如圖中所提供：ECOG = 東部腫瘤協作組。自分層對數秩測試獲得P值，其中可適用的分層因素作為共變量。在2020年5月15日之資料截止日進行分析。

【0050】 圖5為展示在活體外刺激(IFN- $\gamma$  + IL-17A-[CD3+CD8+])之後干擾素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) + CD8+ T細胞群體之歸一化平均頻率的圖示。分析僅包括接受三個或更多個週期之吉西他濱/卡鉑(GC)之病患(每組n=8-15)，排除統計學異常值。誤差條表示95%信賴區間。第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)。資料點表示在不同的時間點處獲自相同病患之樣本。如圖表中所提供：C=週期；D=天。

【0051】 圖6為圖3之再現，其發現於 Galon, J. 及 Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies*, Nature Reviews Drug Discovery (18), 2019年3月, 197-218中，以全文引用之方式併入本文中，描述用作指導抗癌療法之工具的免疫圖。癌症可根據其相關T細胞(CD3+及CD8+)存在及

分佈而分類為四種主要亞型(熱型、變異型-排斥型、變異型-免疫抑制型及冷型)。熱型癌症係由免疫組織參數之同時存在定義：細胞類型(CD3+、CD8+、濾泡輔助T (TFH)、T輔助1 (TH1)、記憶體及耗竭性T細胞)；位置(侵襲邊緣、腫瘤核心及三級淋巴結構)；密度(免疫密度及數量)；及功能性免疫定向(趨化介素、細胞介素、細胞毒性因子、黏著力、吸引力及TH1)。如免疫圖中所提供：DORA2A、A2A腺苷受體； $\beta$  m、 $\beta$ 2-微球蛋白；BET、溴域及額外末端基元蛋白；BTLA，B及T淋巴球衰減因子；CAR T細胞，嵌合抗原受體T細胞；CCR，CC-趨化介素受體；CIN，染色體不穩定性、CSF1R，群落刺激因子1受體；CTL A4，細胞毒性T淋巴球相關抗原；CXCL，CXC-趨化介素配位體；DDR，DNA損傷反應；ECM，胞外基質；EMT，上皮間葉細胞轉化；FDA，美國食品及藥物管理局(US Food and Drug Administration)；FGFR3，纖維母細胞生長因子受體3；FOXP3，叉頭框P3；GITR，糖皮質激素誘導之TNFR相關蛋白；GM-CSF，顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子；HDAC，組蛋白去乙酰基酶；HIF1 $\alpha$ ，低氧誘導因子1- $\alpha$ ；HLA，人類白血球抗原；HMA，低甲基化劑；IAP，細胞凋亡家族之抑制劑(亦稱為XIAP)；ICAM1，細胞間黏附分子1；ICD，免疫原性細胞死亡；ICOS，誘導性T細胞共刺激因子；ICP，免疫檢查點；IDO，吲哚胺2,3-二加氧酶；IFN，干擾素；IL，介白素；LAG3，淋巴球活化基因3；LIGHT，腫瘤壞死因子超家族成員14；MAdCAM1，黏膜地址素細胞黏附分子1；MCL1，誘導性骨髓性白血病細胞分化蛋白Mcl1；MDSC，骨髓衍生之抑制細胞；MEK，有絲分裂原活化之蛋白激酶；MET，間葉細胞-上皮轉化；MSI，微衛星不穩定性；NK，自然殺手細胞；NOS1，氧化氮合成酶1；PD-1，計劃性細胞死

亡蛋白1；PD-L1，PD-1配位體；PI3K $\gamma$ ，磷酸肌醇3-激酶- $\gamma$ ；PPAR $\gamma$ ，過氧化體增植物活化受體- $\gamma$ ；SIGLEC9，唾液酸結合Ig樣凝集素9；STING，干擾素基因之刺激因子；TDO，色胺酸2,3-雙加氧酶；TGF $\beta$ ，轉化生長因子- $\beta$ ；TIGIT，T細胞免疫球蛋白及ITIM域；TIM3，含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域3；TKI，酪胺酸激酶抑制劑；TLR，Toll樣受體；Treg細胞，調節性T細胞；VCAM1，血管細胞黏附分子1；VEGF，血管內皮生長因子；VISTA，T細胞活化之V域Ig抑制因子；XCL1，淋巴球趨化介素；XCR1，趨化介素XC受體1。任何縮寫字或縮寫後之小寫字母「i」指示抑制劑；任何縮寫字或縮寫後之小寫字母「a」指示促效劑。

【0052】圖7a為圖1A之再現，其發現於Galon, J.及Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, Nature Reviews Drug Discovery (18), 2019年3月, 197-218中，以全文引用之方式併入本文中，其說明熱型、變異型及冷型免疫癌症之實例。深色(3,3'-二胺基聯苯胺(DAB))染色表示CD3+ T細胞及更淺(鹼性磷酸酶)對比染色提供均勻的組織背景染色。CD3+及CD8+ T細胞浸潤之量及空間分佈將四種不同實體腫瘤表現型進行區分：熱型(或發炎型)；變異型，其可為排斥型或免疫抑制型；及冷型(或未發炎型)。此等腫瘤表現型之特徵分別在於高、中間及低免疫評分。

【0053】圖7b為圖1B之再現，其發現於Galon, J.及Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, Nature Reviews Drug Discovery (18), 2019年3月, 197-218中，以全文引用之方式併入本文中，其為免疫腫瘤之

四種亞型之示意性圖示。值得注意的為，在變異型-排斥型腫瘤中，CD3+及CD8+ T細胞浸潤在腫瘤中心較低且在侵襲邊緣較高，從而總體上形成中間免疫評分。變異型-免疫抑制型腫瘤實際上顯示更均勻的(低) CD3+及CD8+ T細胞浸潤模式。CT，腫瘤中心；Hi，高；IM，侵襲邊緣；Lo，低。

【0054】 圖8A為來自參與G1T28-04臨床試驗(NCT02978716)之病患之治療前癌症樣本的艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分(Ayers' IFN- $\gamma$  Signature scores)之分佈之示意圖。x軸表示概率密度曲線，且y軸為所計算的艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分。圖示左側之垂直虛線表示三分位1，圖示右側之垂直虛線表示三分位2，且三分位1與三分位2之間的垂直虛線表示中值。

【0055】 圖8B為來自參與G1T28-04臨床試驗(NCT02978716)之病患之治療前癌症樣本的艾爾斯之擴增免疫標籤評分(Ayers' Expanded Immune Signature scores)之分佈之示意圖。x軸表示概率密度曲線，且y軸為所計算的艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分。圖示左側之垂直虛線表示三分位1，圖示右側之垂直虛線表示三分位2，且三分位1與三分位2之間的垂直虛線表示中值。

【0056】 圖8C為來自經測定具有高艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗(NCT02978716)中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。相較於第1組，第4組(第2組+第3組)之總存活期

顯著更長( $p=0.0194$ )。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0057】圖8D為來自經測定具有低艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗(NCT02978716)中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0058】圖8E為來自經測定具有低艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0059】圖8F為來自經測定具有低艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患

之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組

【0060】圖9A為來自經測定具有高艾爾斯之擴增免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。相較於第1組，第4組(第2組+第3組)之總存活期顯著更長( $p=0.0266$ )。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0061】圖9B為來自經測定具有低艾爾斯之擴增免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0062】圖9C為來自經測定具有高艾爾斯之擴增免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡

鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_\_\_\_第1組；----第2組；\_\_\_\_第3組；-.-.-第4組。

【0063】圖9D為來自經測定具有低艾爾斯之擴增免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_\_\_\_第1組；----第2組；\_\_\_\_第3組；-.-.-第4組。

【0064】圖10A為來自經測定具有C2 IFN- $\gamma$ 主導型六類免疫標籤評分(Dominant Six Class Immune Signature score)的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。相較於第1組，第4組(第2組+第3組)之總存活期顯著更長( $p=0.036$ )。圖例：\_\_\_\_第1組；----第2組；\_\_\_\_第3組；-.-.-第4組。

【0065】圖10B為來自經測定具有非C2 IFN- $\gamma$ 主導型六類免疫標籤

評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之總存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組- . . . -第4組。

【0066】圖10C為來自經測定具有C2 IFN- $\gamma$ 主導型六類免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0067】圖10D為來自經測定具有非C2 IFN- $\gamma$ 主導型六類免疫標籤評分的第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)及第4組(第2組+第3組)的G1T28-04臨床試驗中的三陰性乳癌人類病患之無進展存活期之卡普蘭-邁耶曲線圖。x軸描繪隨機分組之月數。y軸描繪存活之概率。圖例：\_ \_ \_ \_第1組；- - - -第2組；\_\_\_\_\_第3組；- . . . -第4組。

【0068】 圖11為表示相較於基線(在誘導之前)在誘導之後及在開始維持之前由來自接受曲拉西利或安慰劑之病患的全血中之T細胞受體β序列之差異性豐度分析測定的擴增T細胞純系之數目的示意圖。水平條指示各組中之擴增純系之中值數。

【0069】 圖12為表示相較於基線(在誘導之前)在誘導之後及在開始維持之前由有反應者及無反應者之全血中之T細胞受體β序列之差異性豐度分析測定的擴增T細胞純系之數目的示意圖。水平條指示各組中之擴增純系之中值數。

【0070】 圖13為表示相較於基線(在誘導之前)在誘導之後及在開始維持之前接受安慰劑或曲拉西利之有反應者及無反應者中之新擴增T細胞純系之數目的示意圖。水平條指示各組中之擴增純系之中值數。

【0071】 圖14為表示相較於基線(在誘導之前)在誘導之後及在開始維持之前接受安慰劑或曲拉西利之有反應者及無反應者中之新擴增T細胞純系之分率的示意圖。水平條指示各組中之擴增純系之中值數。

#### 【實施方式】

#### 【0072】

#### 定義

使用標準命名法描述化合物。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

【0073】 術語「一(a/an)」不表示數量之限制，而是表示存在所提項中之至少一者。術語「或」意謂「及/或」。除非本文另外指示，否則數值範圍之敘述僅意欲用作個別提及屬於該範圍內之各獨立值之簡寫方法，

且各單獨值併入本說明書中，如同其在本文個別敘述一般。所有範圍之端點均包括於該範圍內且可獨立地組合。除非本文另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本文所描述之所有方法均可以適合順序進行。除非另有主張，否則實例或例示性語言(例如「諸如」)的使用僅意欲更好地說明本發明且對本發明之範疇不構成限制。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有熟習此項技術者通常所理解相同之含義。

**【0074】** 如本文所使用，「有效量」意謂提供治療或預防益處之量。

**【0075】** 如本文所使用之術語「治療」疾病意謂降低病患經歷之疾病或病症之至少一種病徵或症狀之頻率或嚴重程度(亦即，緩解性治療)或減少疾病或病症之病因或影響(亦即，疾病調節治療)。

**【0076】** 如本文所提供，待根據本文所描述之方法治療之「宿主」、「個體(subject)」、「病患」或「個體(individual)」為哺乳動物，包括人類。

**【0077】** 在整個本發明中，本發明之各種態樣可以範圍格式呈現。應理解，範圍格式中之描述僅為了方便起見且不應視為限制本發明之範疇。範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及該範圍內之個別數值。舉例而言，諸如1至6之範圍之描述應視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及該範圍內之個別數字，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。不管範圍之廣度如何，此均適用。

**【0078】** 如本文所使用，「醫藥組合物」為包含至少一種活性劑及至少一種其他物質(諸如載劑)之組合物。「醫藥組合」為至少兩種活性劑之組合，其可合併為單一劑型或以單獨的劑型與活性劑一起用於治療本文

所描述之任何病症的說明書一起提供。

**【0079】** 如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」為所揭示之化合物之衍生物，其中親本化合物藉由製備其無機及有機、無毒、酸或鹼加成鹽改質。本發明化合物之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之親本化合物合成。一般而言，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計算量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應，或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。此類反應通常在水中或有機溶劑中或在兩者之混合物中進行。一般而言，在可行之情況下，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質為典型的。本發明化合物之鹽進一步包括化合物及化合物鹽之溶劑合物。

**【0080】** 醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括由例如無毒無機酸或有機酸形成之親本化合物的習知無毒鹽及四級銨鹽。舉例而言，習知的無毒酸式鹽包括自無機酸衍生之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；及由有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸(pamoic)、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  (其中n為0-4)及其類似酸，或使用產生相同的相對離子之不同酸。額外適合的鹽之清單可見於例如Remington's

Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第1418頁(1985)中。

【0081】 本發明之醫藥組合物/組合中所應用之術語「載劑」係指藉以提供活性化合物的稀釋劑、賦形劑或媒劑。

【0082】 如本文所使用，術語「免疫檢查點抑制劑(ICI)」係指靶向免疫檢查點之抑制性療法，該等免疫檢查點為免疫系統之關鍵調節因子，當受到刺激時可衰減對免疫刺激之免疫反應。一些癌症可藉由刺激免疫檢查點目標來保護自身免受攻擊ICI阻斷抑制性檢查點，從而恢復免疫系統功能。ICI包括靶向免疫檢查點蛋白之彼等抑制劑，該等免疫檢查點蛋白諸如計劃性細胞死亡-1蛋白(PD-1)、PD-1配位體-1 (PD-L1)、PD-1配位體-2 (PD-L2)、CTLA-4、LAG-3、TIM-3及T細胞活化之V域Ig抑制因子(VISTA)、B7-H3/CD276、吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)、殺手免疫球蛋白樣受體(KIR)、癌胚抗原細胞黏附分子(carcinoembryonic antigen cell adhesion molecules ; CEACAM) ( 諸如 CEACAM-1、CEACAM-3 及 CEACAM-5)、具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)及B淋巴球及T淋巴球衰減因子(BTLA)蛋白。免疫檢查點抑制劑為此項技術中已知的。

【0083】 在一些實施例中，術語「CDK4/6-複製非依賴性癌症」係指明顯不需要CDK4/6之活性以進行複製之癌症。此種類型之癌症通常但不總是特徵在於(例如，有細胞展現)增加的CDK2活性水準或減少的視網膜母細胞瘤腫瘤抑制因子蛋白或視網膜母細胞瘤家族成員蛋白(諸如(但不限於) p107及p130)之表現。例如相較於正常細胞，增加的CDK2活性水準或減少的或缺乏的視網膜母細胞瘤腫瘤抑制因子蛋白或視網膜母細胞瘤家族成員蛋白之表現可增加或減少。在一些實施例中，增加的CDK2活性水

準可與MYC原癌基因擴增或過度表現相關(例如，可由MYC原癌基因擴增或過度表現引起或與MYC原癌基因擴增或過度表現一起觀測到)。在一些實施例中，增加的CDK2活性水準可與細胞週期蛋白E1、細胞週期蛋白E2或細胞週期蛋白A之過度表現相關。

【0084】 在一些實施例中，術語「CDK4/6-複製依賴性癌症」係指需要CDK4/6活性以進行複製或增殖，或可經由選擇性CDK4/6抑制劑之活性抑制生長的癌症。此類型之癌症及病症可特徵在於(例如，有細胞展現)功能性視網膜母細胞瘤(Rb)蛋白之存在。將此類癌症及病症分類為Rb-陽性。

【0085】

#### 預測CDK4/6抑制劑療法之抗癌/免疫效應

多種腫瘤相關或免疫相關生物標記可用作抗腫瘤效應是否可藉由將CDK4/6抑制劑添加至化學治療方案(包括誘導ICD之化學療法)中來實現的預測因子。此類預測性生物標記包括藉由腫瘤細胞進行的免疫抑制分子(諸如PD-L1)之表現；腫瘤微環境之分子圖譜分析，其涵蓋炎症基因之表現；突變景觀及新抗原負荷之評定；錯配修復缺陷及MSI；腫瘤非整倍體；免疫浸潤；及免疫評分(通常參見Galon, J.及Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218，其以引用之方式併入本文中)。舉例而言，具有高水準之體細胞複本數改變(SCNA)之腫瘤與患有黑素瘤之病患之減少的細胞毒性免疫浸潤表現相關(參見Davoli等人, *Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy*,

Science 355, eaaf8399 (2017))。在將CDK4/6抑制劑添加至其化學治療方案中之情況下，患有具有高水準之SCNA及減少的細胞毒性免疫浸潤表現之腫瘤的病患可能無法經預測以實現抗腫瘤效應，從而引起總存活期延長。

【0086】重要的為，儘管Galon, J.及Bruni, D., Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies, 見上文描述以誘導經改善免疫反應之方式治療腫瘤的大量策略，其未描述亦以此方式使用CDK4/6抑制劑以及誘導ICD之化學療法(參見圖6)。Galon文章強調本發明之創造性及出人意料的態樣，此係因為儘管文章在享有盛譽的科學期刊上很全面，其並未提及或表明審慎的使用或適當的選擇在免疫圖中包括CDK 4/6抑制劑作為可延長癌症病患之無進展存活期或總存活期之有效抗癌療法之部分的方案。此臨床結果為出人意料的。

【0087】額外參數(包括腫瘤異質性、一般免疫狀態、免疫細胞浸潤、檢查點缺失、可溶性抑制劑缺失、抑制性腫瘤代謝缺失及對免疫效應子之腫瘤靈敏度)可用於判定是否可藉由將CDK4/6抑制劑添加至其化學治療方案中來實現引起總存活期延長之抗腫瘤效應。此等因素之評估可在治療前及治療後藉由腫瘤基因體學、免疫核心分析、免疫組織化學、標準血液分析及免疫基因標籤之組合來實現(參見Blank等人, 「*The cancer immunogram*」, Science 352, 658-660 (2016), 其以引用之方式併入本文中)。

### 【0088】

#### 腫瘤之免疫原性分類

如上文所描述，可基於某些免疫原性特徵對腫瘤進行分類。重要的為，已觀測到，腫瘤可隨時間推移而進展成不同的分類。此外，已觀測到，在某些情況下，一種類型之腫瘤可在不同的個體中具有不同的免疫原性特徵。

**【0089】** 如本文所提供，熱型免疫腫瘤為具有以下之彼等腫瘤：(i) 高程度之T細胞及細胞毒性T細胞浸潤，亦即高免疫評分；及(ii)檢查點活化之能力(計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、細胞毒性T淋巴球相關抗原4 (CTLA4)、T細胞免疫球蛋白黏蛋白受體3 (TIM3)及淋巴球活化基因3 (LAG3))或其他受損的T細胞功能(例如，胞外鉀驅動之T細胞抑制)。除存在腫瘤浸潤淋巴球(TIL)及抗計劃性死亡-配位體1 (PD-L1)於腫瘤相關免疫細胞上表現之外，熱型腫瘤在特徵上顯示潛在的基因體不穩定性及存在預先存在的抗腫瘤免疫反應。參見例如，在 Galon, J. 及 Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218中，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0090】** 通常觀測到具有熱型免疫腫瘤之特徵的腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、腎細胞癌、肝癌(肝細胞癌)、非小細胞肺癌、梅克爾細胞癌、HPV+頭部及頸部鱗狀細胞癌、晚期黑素瘤、胃癌及宮頸癌；霍奇金氏淋巴瘤；及具有微衛星不穩定性(MSI)之腫瘤。在圖7a中說明具有熱型免疫腫瘤之特徵之例示的經切除腫瘤。

**【0091】** 變異型-免疫抑制型腫瘤藉由以下進行分類：(i)較差的、儘管並非不存在的T細胞及細胞毒性T細胞浸潤(中間免疫評分)；(ii)存在可溶性抑制性介體(轉化生長因子- $\beta$  (TGF $\beta$ )、介白素10 (IL-10)及血管內

皮生長因子(VEGF)；(iii)存在免疫抑制細胞(骨髓衍生之抑制細胞及調節性T細胞)；及(iv)存在T細胞檢查點(PD-1、CTLA4、TIM3及LAG3)。變異型-免疫抑型性腫瘤部位顯示較低程度之免疫浸潤(圖7A)，其表明限制另外的T細胞補充及擴增的物理屏障之不存在及免疫抑制環境之存在。參見例如，在 Galon, J. 及 Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218中，其以全文引用之方式併入本文中。在圖7a中說明具有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤之特徵之例示的經切除腫瘤。

**【0092】** 變異型-排斥型免疫腫瘤之特徵為(i)腫瘤床層內無T細胞浸潤；T細胞在腫瘤邊界(侵襲邊緣)處之積聚(中間免疫評分)，(ii)致癌路徑之活化，(iii)腫瘤微環境之表觀遺傳調節及再程式化，(iv)異常的腫瘤血管結構及/或基質及(v)低氧。在變異型-排斥型免疫腫瘤中，在不能將其浸潤的情況下，T細胞發現於腫瘤部位之邊緣(侵襲邊緣)處。此『排斥型』表型反應宿主免疫系統有效地產生T細胞介導之免疫反應的內在能力及腫瘤藉由物理上妨礙T細胞浸潤來逃避此類反應的能力(圖7a)。參見例如，在 Galon, J. 及 Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218中，其以全文引用之方式併入本文中。在圖7a中說明具有變異型-排斥型免疫腫瘤之特徵之例示的經切除腫瘤。

**【0093】** 冷型腫瘤之特徵為：(i)在腫瘤內及腫瘤邊緣處不存在T細胞(低免疫評分)，及(ii)失敗的T細胞激活(較低腫瘤突變負擔、較差抗原

呈遞及對T細胞殺滅之內在不敏感性)。冷型腫瘤亦可展示低PD-L1表現。除較差的浸潤以外，亦將冷型腫瘤描述為免疫無知(幾乎不表現PD-L1)且其特徵在於高增殖與低突變負擔(低新抗原表現)及低抗原呈遞機制標記物(諸如主要組織相容複合體I類(MHC I))表現。參見例如，在Galon, J.及Bruni, D., *Approaches to treat immune hot, altered and cold tumors with combination immunotherapies*, *Nature Reviews Drug Discovery* (18), 2019年3月, 197-218中，其以全文引用之方式併入本文中。在圖7a中說明具有冷型免疫腫瘤之特徵之例示的經切除腫瘤。

【0094】 可在經切除腫瘤(原發性或轉移性)上進行腫瘤之免疫原性分類之判定(參見例如圖7A)。亦可使用侵入性較小之診斷程序，諸如偵測瘤內CD8+ T細胞之免疫正電子發射斷層攝影術(PET)成像。對於瘤內CD8+ T細胞之免疫PET偵測之描述，參見Rooney等人, *Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity*, *Cell* 160, 48-61 (2015)，其以引用之方式併入本文中。

【0095】 除上文之外，大量基因表現圖譜可用於判定腫瘤之免疫原性分類(參見Ali等人, *Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study*, *PLOS Med.* 13, e1002194 (2016)；Newman等人, *Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles*, *Nat. Methods* 12, 453-457 (2015)；Rooney等人, *Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity*, *Cell* 160, 48-61 (2015), Bindea, G.等人, *Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human*

*cancer. Immunity* 39, 782-795 (2013)，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中)。

【0096】 諸如CIBERSORT (其推斷總白血球群中免疫亞群之相對分率)、xCell (其預測整個TME中免疫細胞之豐度)、TIMER (其基於64種免疫及基質細胞類型中之比例生成富集評分)及整合式免疫基因體學方法(使用基於CIBERSORT之方法，值得注意的為，該方法鑑別癌症之六種免疫亞型)的多種額外工具可用於藉由使用大量基因表現資料之反卷積來評估腫瘤內免疫浸潤之豐度(參見Newman等人, *Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles*, *Nat. Methods* 12, 453-457 (2015) ; Gentles等人, *The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers*, *Nat. Med.* 21, 938-945 (2015) ; Aran等人, *xCell: digitally portraying the tissue cellular heterogeneity landscape*, *Genome Biol.* 18, 220 (2017) ; Li等人, *TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor- infiltrating immune cells*, *Cancer Res.* 77, e108-e110 (2017) ; Thorsson, V.等人, *The immune landscape of cancer. Immunity* 48, 812-830 (2018)，各自以引用之方式併入本文中)。

### 【0097】

#### 艾爾斯免疫評分(Ayers Immune Scores)

用於預測CDK4/6抑制劑療法之抗腫瘤效應的額外量測為測定腫瘤之IFN- $\gamma$ 標籤評分及/或擴增免疫標籤評分，如Ayers等人。Ayers M等人「*IFN- $\gamma$ -Related MRNA Profile Predicts Clinical Response to PD-1 Blockade.*」*Journal of Clinical Investigation*, 第127卷, 第8期, 2017, 第2930-2940頁, 數位物件識別碼：10.1172/jci91190 (以全文引用之方式併

入本文中)中所描述，其概述一種構建預測對免疫檢查點抑制劑(例如，派姆單抗(pembrolizumab))之反應之基因表現標籤的徹底、迭代的方法。自黑素瘤資料開始，單側t測試用於偵測對派姆單抗有反應者與無反應者之間的差異性表現之基因。注意，許多此等差異性表現之基因與IFN- $\gamma$ 信號傳導相關，Ayers等人藉由平均化IFN- $\gamma$ 路徑及其相關基因內之表現來開發ICI反應之初步IFN- $\gamma$ 標籤。

**【0098】** 在額外黑色素瘤、HNSCC及胃癌中評定反應之基本標籤之穩健性。基本標籤顯示與BOR及PFS而非OS顯著相關。為改善對非黑素瘤癌症之預測，藉由評定個別基因與擴增群組內之BOR及PFS之間的單變量相關性來微調且擴增免疫標籤。自標籤刪剪在統計學上具有不顯著相關性之基因且添加具有顯著相關性之基因以形成中間IFN- $\gamma$ 標籤。

**【0099】** 引用基本及中間IFN- $\gamma$ 標籤在區分對抗PD1療法有反應者及無反應者中的成功作為將此類預測性標籤擴展至多種癌症類型的概念驗證，使用來自KEYNOTE-012 (ClinicalTrials.gov 標識符：NCT01848834) 及 KENYNOTE-028 試驗 (ClinicalTrials.gov 標識符：NCT02054806) 之大量樣本來研發多種癌症類型之最終標籤。BOR上之懲罰邏輯回歸用於進一步將中間標籤限制至18個PD-1/PD-L1-反應相關基因之最終集合。

**【0100】** IFN- $\gamma$ 標籤分析係由測定以下六種基因之表現圖譜組成：IDO1、CXCL10、CXCL9、HLA-DRA、STAT1及IFN- $\gamma$ 。擴增免疫標籤分析係由測定以下18種基因之表現圖譜組成：CCL5、CD27、CD274、CD276、CD8A、CMKLR1、CXCL9、CXCR6、HLA-DRB1、HLA-DQA1、HLA-E、IDO1、LAG3、NKG7、PDCD1LG2、PSMB10、

STAT1及TIGIT。

【0101】 Ayers 等人在 Nanostring 平台上使用 680 個基因板 (gene panel) 進行定序定量。為計算多基因標籤 (IFN- $\gamma$  標籤或擴增免疫標籤) 之樣本得分，在  $\log_{10}$  轉換之前進行分位數歸一化且隨後對基因集求平均值。對 ROC 曲線下面積之計算用作對標籤評分之辨別能力之量測。約登指數 (Youden index) (ROC 曲線之綜合量測) (參見 Youden WJ. *Index for rating diagnostic tests*. *Cancer*. 1950;3(1):32-35，其以引用之方式併入本文中) 用作一種用於選擇標籤評分「高」/「低」的「最佳」截止日之不可知方法，以說明潛在臨床有用性。舉例而言，可基於對已知免疫原性樣本之評分進行比較來判定「高」IFN- $\gamma$  標籤或擴增免疫標籤。在一些實施例中，「高」IFN- $\gamma$  標籤或擴增免疫標籤評分為評分大於至少 2.25、2.5 或 2.75 之評分。在一些實施例中，「高」IFN- $\gamma$  標籤或擴增免疫標籤評分為評分大於至少 2.5 之評分。

【0102】 評定提供 T 細胞發炎之基因表現圖譜之腫瘤類型-非依賴性適用性，其捕獲 T 細胞發炎之微環境之生物學且如下文實例中所展示，與未接受 CDK4/6 抑制劑之彼等病患相比，投與 CDK4/6 抑制劑之具有高 IFN- $\gamma$  標籤評分及/或增加免疫標籤評分之 TNBC 病患展示統計學上顯著的總存活期改善。

【0103】

### Thorsson 等人的六類免疫標籤

用於預測 CDK4/6 抑制劑療法之抗腫瘤效應之額外量測為測定腫瘤之六類免疫標籤，如由 Thorsson 等人，「The Immune Landscape of Cancer.」 *Immunity*, 第 51 卷, 第 2 期, 2018, 第 812-830 頁 (以全文引用之方

式併入本文中)所描述。Thorsson等人對表徵免疫反應之不同方面的表現標籤進行廣泛的文獻檢索。此檢索產生160個供檢驗之標籤。使用整個TCGA (癌症基因體圖譜)資料集上之加權基因相關性網路分析(WGCNA)將此160個標籤聚集成9個可區分標籤模組或旨在量測一致免疫現象之標籤集合。候選標籤接著受限於最接近代表9個模組中之每一者的「平均圖譜」的標籤。

**【0104】** 進一步研究鑑別出，此等9個代表性標籤中之4個不為TCGA資料之穩固分類器且產生高度可變的分類，其視哪些樣品用於模型訓練而定。此留下5個用於樣品分類中之免疫標籤，其在下表1中鑑別。

**表1：Thorsson等人的標籤標記**

標籤標記	標籤標記
CSF1_反應	表示巨噬細胞及單核球之活化
LI表現_評分	表示整體淋巴球浸潤
TGF-β	表示TGF-β反應
模組3_IFN_評分	表示IFN-γ反應
CHANG_CORE_SERUM_RESPONSE_UP	表示創傷癒合(亦即，血管生成，等)

**【0105】** 使用單一樣本基因集富集分析(ssGSEA)在TCGA資料集上計算此五個標籤中之每一者的評分。接著使用不受監督、一致的聚集方法來聚集此等資料，從而產生六種經鑑別的免疫反應亞型，如表2中所描述。

表2：Thorsson等人的六類免疫標籤

組	描述
C1	創傷癒合型：高增殖率、高血管生成基因表現、TH2偏向
C2	IFN- $\gamma$ 主導型：高M1/M2極化，強CD8及高TCR多樣性
C3	發炎型： 升高的Th17及Th1基因、低至中度增殖、低非整倍體及整體體細胞複本數改變。
C4	淋巴球耗盡型： 具有Th1抑制及高M2反應之顯著巨噬細胞標籤
C5	免疫學上安靜型： 由M2主導之低淋巴球反應、高巨噬細胞反應。
C6	TGF- $\beta$ 主導型： 具有高TGF- $\beta$ 及淋巴球性浸潤之混合腫瘤亞群

【0106】 如實例3中所描述，與在治療期間未接受CDK 4/6抑制劑之C2「IFN- $\gamma$ 主導型」的彼等病患相比，投與CDK4/6抑制劑的C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類別中之患有腫瘤之TNBC病患顯示統計學上顯著的總存活期改善。

#### 【0107】

#### PD-L1狀態

用於預測CDK4/6抑制劑療法之抗腫瘤效應之額外量測為判定腫瘤之計劃性死亡-1配位體(PD-L1)狀態。PD-L1為經由結合於其兩種抑制性受體(計劃性死亡-1 (PD-1)及B7.1)來下調免疫反應的跨膜蛋白。PD-1為在T細胞活化之後在T細胞上表現的抑制性受體，其持續處於慢性刺激狀態，諸如在慢性感染或癌症中(Blank, C及Mackensen, A, Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. Cancer Immunol Immunother, 2007. 56(5): 第739-745頁)。PD-L1與PD-1之結合抑制T細胞增殖、細胞介素產生及細胞溶解活性，從而使得T細胞功能性失活或衰竭。B7.1為在

抗原呈遞細胞及經活化T細胞上表現之分子。在T細胞及抗原呈遞細胞上結合於B7.1之PD-L1可介導免疫反應之下調，包括抑制T細胞活化及細胞介素產生(參見Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB 等人, *Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses*. *Immunity*. 2007;27(1):111-122)。已在免疫細胞及腫瘤細胞中觀測到PD-L1表現。參見Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999;5(12):1365-1369 ; Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M 等人, *Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients*. *Nature*. 2014;515(7528):563-567。據報導，PD-L1於腫瘤細胞上之異常表現阻礙抗腫瘤免疫，引起免疫逃避。因此，中斷PD-L1/PD-1路徑代表一種恢復由PD-L1於腫瘤微環境中之表現抑制的腫瘤特異性T細胞免疫的具有吸引力的策略。在癌症中，上調PD-L1可使癌症逃避宿主免疫系統。

**【0108】** 用於測定腫瘤中PD-L1狀態之方法為此項技術中已知的，且用於測定PD-L1狀態之經FDA批准的測試為市售的。舉例而言，由Agilent Technologies研發之iPD-L1 IHC 22C3 pharmDx分析係在美國經批准作為用於非小細胞肺癌中之PD-L1 IHC伴隨診斷的PD-L1免疫組織化學測試。來自Roche之Ventana PD-L1 (SP142)分析亦為意欲對福馬林固定、石蠟包埋(FFPE)組織中之腫瘤細胞及腫瘤-浸潤免疫細胞中之計劃性死亡配位體1 (PD-L1)蛋白進行免疫組織化學評定的與PD-L1抑制劑阿特珠單抗一起使用的經批准之PD-L1分析(參見Ventana Medical Systems

Inc. VENTANA PD-L1 (SP142) Assay. Package Insert.  
<http://www.ventana.com/product/1827?type=2357> )。

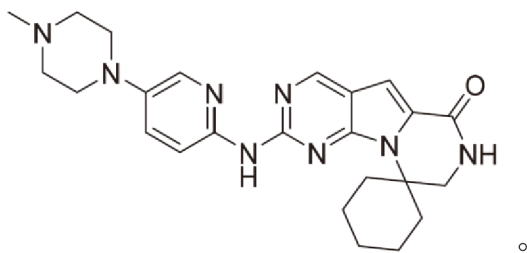
【0109】 PD-L1狀態之測定為適應症特異性的，且評估係基於由任何強度之表現PD-L1之腫瘤-浸潤免疫細胞佔據的腫瘤面積之比例(% IC)或任何強度之表現PD-L1之腫瘤細胞之百分比(% TC)。舉例而言，在尿道上皮癌組織中， $\geq 5\%$  IC的PD-L1表現係由例如Ventana PD-L1 (SP142)分析來測定，而將TNBC之PD-L1陽性狀態視為 $\geq 1\%$  IC且將NSCLC視為 $\geq 50\%$  TC或 $\geq 10\%$  IC。

### 【0110】

#### 短效CDK4/6抑制劑

用於本發明中之短效CDK4/6抑制劑包括化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV及化合物V或其醫藥學上可接受之鹽。

【0111】 稱為曲拉西利(2'-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7',8'-二氫-6'H-螺(環己烷-1,9'-吡嗪并(1',2':1,5)吡咯并(2,3-d)嘓啶)-6'-酮)的化合物I為具有以下結構之高選擇性CDK4/6抑制劑：



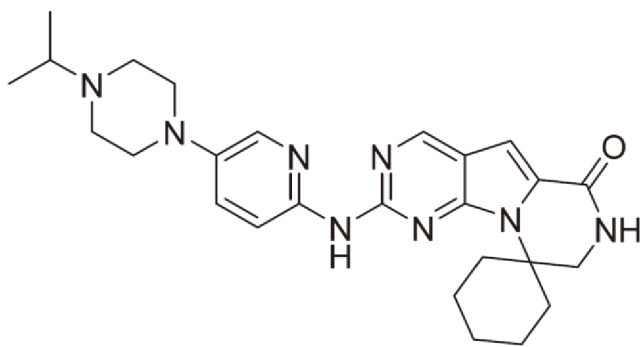
【0112】 如本文所提供，曲拉西利或其醫藥學上可接受之鹽、組合物、同位素類似物或其前藥以適合載劑形式投與於化學治療劑方案中，該化學治療劑方案包括誘導免疫反應之化學療法，諸如誘導ICD之化學治療法。曲拉西利描述於美國專利第8,598,186號中，其以全文引用之方式併入本文中。曲拉西利可如WO 2019/0135820中所描述合成，其以全文引

用之方式併入本文中。

**【0113】** 在投與免疫反應誘導化學療法，諸如誘導ICD之化學療法之前，向病患靜脈內投與曲拉西利。在一些實施例中，在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)投與曲拉西利。在一些實施例中，在投與化學療法之前約24小時(例如，約22至26小時)投與曲拉西利一次，且在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)再次投與。在一些實施例中，所投與之曲拉西利之劑量在約180與約280 mg/m<sup>2</sup>之間。舉例而言，劑量為約180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275或280 mg/m<sup>2</sup>或如醫療保健從業者所需判定的此等數目之間的任何劑量。在一特定實施例中，劑量為約240 mg/m<sup>2</sup>。

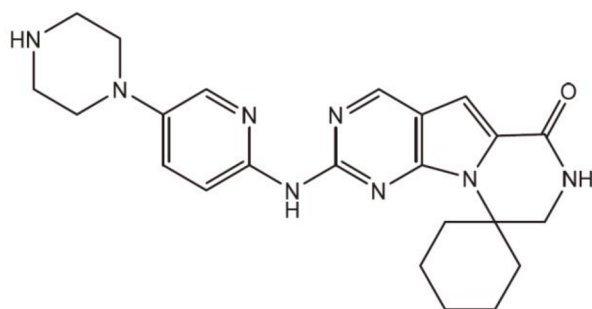
**【0114】** 可經由靜脈內、肌內、皮下或皮內投與曲拉西利。對於注射，曲拉西利可以300毫克/小瓶，以無菌、凍乾黃色濾餅形式提供，從而提供300 mg曲拉西利(等效於349 mg二鹽酸曲拉西利)。產品係供應於一次性20-mL透明玻璃小瓶中且不含有防腐劑。在投藥之前，300毫克/小瓶的用於注射之曲拉西利將用19.5 mL之0.9%氯化鈉注射劑或5%右旋糖注射劑復原。經復原溶液將具有濃度為15 mg/mL之曲拉西利且必須隨後在靜脈內投藥之前稀釋。

**【0115】** 在一替代性實施例中，投與化合物III (稱為勒奧西利)或其醫藥學上可接受之鹽，而非曲拉西利。勒奧西利(2'-((5-(4-異丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)胺基)-7',8'-二氫-6'H-螺[環己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'-酮)具有以下化學結構：



【0116】可經口或靜脈內投與勒奧西利。勒奧西利可如先前WO 2014/144325中所描述製備，其以引用之方式併入本文中。在一個實施例中，如US 2020/0123168中所描述，勒奧西利係以二鹽酸鹽之形式B形式投藥，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)投與勒奧西利。在一些實施例中，在投與化學療法之前約24小時(例如，約22至26小時)投與勒奧西利一次，且在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)再次投與。在一些實施例中，所投與之勒奧西利之劑量在約100 mg與1000 mg之間。舉例而言，劑量為約100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg或1000 mg或如醫療保健從業者所需判定的此等數目之間的任何劑量。在一特定實施例中，劑量在約200 mg與650 mg之間。

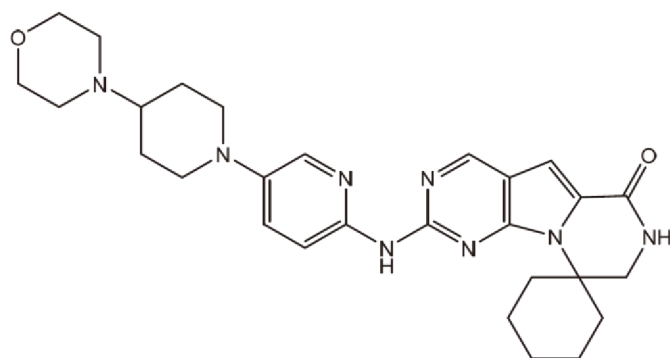
【0117】在另一替代性實施例中，投與具有以下結構之CDK4/6抑制劑：



(化合物II)，或其醫藥學上可接受

之鹽，而非曲拉西利。可經口或靜脈內投與化合物II。化合物II可如先前WO 2014/144325中所描述製備，其以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)投與化合物II。在一些實施例中，在投與化學療法之前約24小時(例如，約22至26小時)投與化合物II一次，且在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)再次投與。

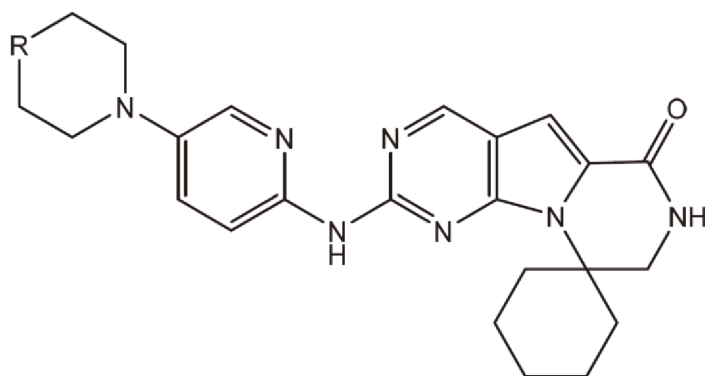
**【0118】** 在另一替代性實施例中，投與具有以下結構之CDK4/6抑制劑：



(化合物IV)或其醫藥學上可

接受之鹽，而非曲拉西利。可經口或靜脈內投與化合物IV。化合物IV可如先前WO 2014/144325中所描述製備，其以引用之方式併入本文中。在一些實施例中，在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)投與化合物IV。在一些實施例中，在投與化學療法之前約24小時(例如，約22至26小時)投與化合物IV一次，且在投與化學療法之前約4小時或更短時間(例如，約30-60分鐘或更短時間)再次投與。

**【0119】** 在另一替代性實施例中，投與具有以下結構之CDK4/6抑制劑：



(化合物V)，

其中R為C(H)X、NX、C(H)Y或C(X)<sub>2</sub>，

其中X為直鏈、分支鏈或環狀C<sub>1</sub>至C<sub>5</sub>烷基，包括甲基、乙基、丙基、環丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、環丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、第二戊基及環戊基；及

Y為NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>獨立地為X，或其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>為烷基，其一起形成包括一個或兩個雜原子(N、O或S)之橋；

且其中，兩個X基團可一起形成烷基橋或包括一個或兩個雜原子(N、S或O)之橋以形成螺化合物或其醫藥學上可接受之鹽，而非曲拉西利。可經口或靜脈內投與化合物V。化合物V可如先前WO 2014/144325中所描述地製備，其以引用之方式併入本文中。

**【0120】** 在一替代性實施例中，除上文特定描述之彼等抑制劑以外，CDK4/6抑制劑可用於本發明中。非限制性示例包括帕博西尼、阿貝西尼(abemaciclib)及瑞博西尼(ribociclib)。

### **【0121】**

#### **能夠誘導免疫介導之反應的化學療法**

標準癌症化學療法可以兩種主要方式促進腫瘤免疫：(i)誘導免疫原性細胞死亡作為其預期治療效果之部分；及(ii)破壞腫瘤用於逃避免疫反應之策略。大量資料證實，其標準劑量及時程下之一些化學療法藥物至少

部分的藉由誘導免疫原性細胞死亡來介導其抗腫瘤效應(參見例如Emens 等人, *Chemotherapy: friend of foe to cancer vaccines?* *Curr Opin Mol Ther* 2001;3:77-84 ; Vanmeerbeek 等人, *Trial Watch: Chemotherapy-Induced Immunogenic Cell Death in Immuni-Oncology*. *Oncoimmunology*, 第9卷, 第1期, 2020:e1703449, 兩者以引用之方式併入本文中)。

**【0122】** 免疫原性細胞死亡(ICD)為一種類型之細胞死亡, 其特徵在於例如鈣網蛋白(CRT)之細胞表面位移、ATP及高遷移率族蛋白1(HMGB1)之胞外釋放及對I型干擾素(IFN)反應之刺激。癌細胞中之ICD可激活抗癌免疫反應。如由腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、豐度及組合物之改變所指示, 多種化學治療劑可誘導ICD。

**【0123】** 回應於誘導ICD之化學治療劑, 腫瘤細胞在死亡之前將CRT暴露於細胞表面上, 且在細胞凋亡期間釋放損傷相關分子模式(DAMP)分子, 諸如ATP, 或在繼發性壞死時釋放HMGB1。此等DAMP刺激將樹突狀細胞(DC)補充至腫瘤床層中、腫瘤抗原之攝取及加工及對T細胞之最佳抗原呈遞。以IL-1 $\beta$ 及IL-17依賴性方式, 藉由成熟的DC及 $\gamma\delta$ T細胞來觸發CD8+ T細胞之交叉激活。經激活CTL接著誘發細胞毒性反應以經由產生IFN- $\gamma$ 、穿孔蛋白-1及顆粒酶B來殺滅剩餘的腫瘤細胞。

**【0124】** 用於本發明中的誘導ICD之化學療法包括烷基化劑, 諸如環磷醯胺、曲貝替定、替莫唑胺、美法侖、達卡巴嗪及奧沙利鉑; 抗代謝物, 諸如甲胺喋呤、米托蒽醌、吉西他濱及5-氟尿嘧啶(5-FU); 細胞毒性抗生素, 諸如博萊黴素及蔥環黴素, 包括多柔比星、道諾比星、表柔比星、伊達比星及戊柔比星; 紫杉烷, 諸如太平洋紫杉醇、卡巴他賽及多西

他賽；拓樸異構酶抑制劑，諸如拓朴替康、伊立替康、米托蒽醌及依託泊苷；鉑化合物，諸如卡鉑及順鉑；抗微管藥劑，諸如長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱及長春地辛。其他誘導ICD之化學療法包括硼替佐米、26S蛋白酶體次單元之抑制劑、甲氯乙胺、地吡醌(diaziquone)。在一些實施例中，誘導ICD之化學療法選自伊達比星、表柔比星、多柔比星、米托蒽醌、奧沙利鉑、硼替佐米、吉西他濱及環磷醯胺。

**【0125】** 在一替代性實施例中，所投與之化學治療劑能夠誘導免疫反應，可藉由不同於免疫原性細胞死亡之機制來調節腫瘤免疫。不同化學療法藥物可經由增強抗原呈遞、增強共刺激分子(包括B7.1 (CD80)及B7.2 (CD86))之表現、下調諸如計劃性死亡-配位體1 (PD-L1)之檢查點分子或經由fas、穿孔蛋白或顆粒酶B路徑促進腫瘤細胞死亡來調節不同免疫細胞亞群之活性或腫瘤細胞之免疫表型。調節腫瘤免疫之化學療法可藉由以下進行：消除骨髓源性抑制因子細胞(MDSC)活性，例如吉西他濱、5-氟尿嘧啶、順鉑及多柔比星；消除Treg活性，例如環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、順鉑及氟達拉濱；增強T細胞交叉激活，例如吉西他濱及蔥環黴素，諸如多柔比星、道諾比星、表柔比星及伊達比星；增強樹突狀細胞活化，例如蔥環黴素、紫杉烷、環磷醯胺、長春花生物鹼、甲胺喋呤及絲裂黴素C；促進抗腫瘤CD4+ T細胞表型，例如環磷醯胺及太平洋紫杉醇；以及促進腫瘤細胞識別及裂解，例如環磷醯胺、5-氟尿嘧啶、太平洋紫杉醇、多柔比星、順鉑及胞嘧啶阿拉伯糖苷。

**【0126】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期及/或無進展存活期之方法，其包含判定癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響，或是否為免疫原性，且

若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之以下：烷基化劑，諸如環磷醯胺、曲貝替定、替莫唑胺、美法侖、達卡巴嗪或奧沙利鉑；抗代謝物，諸如甲胺喋呤、米托蒽醌、吉西他濱或5-氟尿嘧啶(5-FU)；細胞毒性抗生素，諸如博萊黴素或蔥環黴素，諸如多柔比星、道諾比星、表柔比星、伊達比星或戊柔比星；紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇、卡巴他賽及多西他賽；拓樸異構酶抑制劑，諸如拓朴替康、伊立替康、米托蒽醌及依託泊苷；鉑化合物，諸如卡鉑及順鉑；抗微管藥劑，諸如長春鹼；紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多西他賽；硼替佐米；甲氯乙胺；地吡醌；替莫唑胺；表柔比星；氟達拉濱；絲裂黴素C；及胞嘧啶阿拉伯糖苷。在一些實施例中，投與CDK4/6抑制劑以及化學療法不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0127】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之環磷醯胺。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及環磷醯胺不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施

例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0128】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之曲貝替定。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及曲貝替定不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0129】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方

法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之美法侖。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及美法侖不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0130】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之達卡巴嗪。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及達卡巴嗪不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可

接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0131】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之長春鹼。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及長春鹼不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0132】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之替莫唑胺。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及替莫唑胺不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」

類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0133】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之奧沙利鉑。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及奧沙利鉑不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0134】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之甲胺喋呤。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及甲胺喋呤不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型

免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0135】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之5-氟尿嘧啶(5-FU)。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及5-FU不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0136】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之

CDK4/6抑制劑以及有效量之吉西他濱。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及吉西他濱不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0137】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之米托蒽醌。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及米托蒽醌不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫

藥學上可接受之鹽。

**【0138】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之多柔比星。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及多柔比星不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0139】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之道諾比星。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及道諾比星不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高

「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0140】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之伊達比星。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及伊達比星不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0141】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之戊柔比星。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及戊柔比星不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在

一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0142】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之表柔比星。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及表柔比星不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0143】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之博萊黴素。在一些實施例中，投與短效

CDK4/6抑制劑以及博萊黴素不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0144】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之硼替佐米。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及硼替佐米不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0145】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之太平洋紫杉醇。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及太平洋紫杉醇不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0146】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之多西他賽。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及多西他賽不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫

瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0147】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之卡巴他賽。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及卡巴他賽不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0148】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之依託泊昔。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及依託泊昔不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病

患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0149】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之伊立替康。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及伊立替康不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0150】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之順鉑。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及順鉑不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有

分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0151】** 在一些實施例中，提供一種改善癌症病患之總存活期之方法，其包含判定癌症是否為免疫原性，且若如此，則向病患投與有效量之CDK4/6抑制劑以及有效量之卡鉑。在一些實施例中，投與短效CDK4/6抑制劑以及卡鉑不包括投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，病患患有分類為免疫原性之腫瘤。在一些實施例中，病患患有熱型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-免疫抑制型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有變異型-排斥型免疫腫瘤。在一些實施例中，病患患有冷型腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為C2「IFN- $\gamma$ 主導型」類癌症之腫瘤。在一些實施例中，病患患有分類為高「IFN- $\gamma$ 標籤」或高「擴增免疫標籤」之腫瘤。在一些實施例中，病患患有為PD-L1陽性之腫瘤。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，所投與之CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0152】** 在一些實施例中，向病患進一步投與額外活性劑。在一些

實施例中，額外活性劑為免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑選自由以下組成之群：計劃性細胞死亡-1 (PD-1)抑制劑、計劃性細胞死亡-配位體1 (PD-L1)抑制劑及細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA-4)抑制劑。在一個實施例中，免疫檢查點抑制劑為選自以下之PD-1免疫檢查點抑制劑：納武單抗(nivolumab) (Opdivo®)、派姆單抗(Keytruda®)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224 (AstraZeneca及MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MEDI0680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、MGA012 (MacroGenics)、BGB-A317 (BeiGene)、SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company及Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesaro)及PD-L1/VISTA抑制劑CA-170 (Curis Inc.)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為PD-L1抑制劑，其藉由結合於PD-L1受體來阻斷PD-1及PD-L1之交互作用，且轉而抑制免疫抑制。PD-L1抑制劑包括(但不限於)阿特珠單抗、德瓦魯單抗(durvalumab)、KN035CA-170 (Curis Inc.)及LY3300054 (Eli Lilly)。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為結合於CTLA-4且抑制免疫抑制之CTLA-4免疫檢查點抑制劑。CTLA-4抑制劑包括(但不限於)伊匹木單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab) (AstraZeneca及MedImmune)、AGEN1884及AGEN2041 (Agenus)。在另一實施例中，免疫檢查點抑制劑為LAG-3免疫檢查點抑制劑。LAG-3免疫檢查點抑制劑之實例包括(但不限於) BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis)及雙PD-1及LAG-3抑制劑MGD013 (MacroGenics)。在此實施例之又一態樣中，免疫檢查點抑制劑為TIM-3免疫檢查點抑制劑。特定TIM-3抑制劑包

括(但不限於) TSR-022 (Tesaro)。用於本文所描述之方法中的其他免疫檢查點抑制劑包括(但不限於) B7-H3/CD276免疫檢查點抑制劑，諸如 MGA217；吲哚胺2,3-二加氧酶(IDO)免疫檢查點抑制劑，諸如吲哚莫德(Indoximod)及INCB024360；殺手免疫球蛋白樣受體(KIR)免疫檢查點抑制劑，諸如利瑞單抗(Lirilumab) (BMS-986015)；癌胚抗原細胞黏附分子(CEACAM)抑制劑(例如，CEACAM-1、CEACAM-3及/或CEACAM-5)。例示性抗CEACAM-1抗體描述於WO 2010/125571、WO 2013/082366及WO 2014/022332中，例如單株抗體34B1、26H7及5F4；或其重組形式，如例如US 2004/0047858、美國專利第7,132,255號及WO 99/052552中所描述。在其他實施例中，抗CEACAM抗體結合於CEACAM-5，如例如Zheng等人, PLoS One. 2010年9月2日; 5(9). pii: e12529 (數位物件識別碼: 10:1371/journal.pone.0021146)中所描述，或與CEACAM-1及CEACAM-5交叉反應，如例如WO 2013/054331及US 2014/0271618中所描述。另外，其他檢查點抑制劑可為與B淋巴球及T淋巴球衰減因子分子(BTLA)有關之分子，例如，如Zhang等人, Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (BTLA) have no effect on in vitro B cell proliferation and act to inhibit in vitro T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011年1月; 163(1): 77-87中所描述。

**【0153】** 在以上實施例中之任一者中，待治療之病患經測定患有具有有利於免疫調節之周圍微環境，為免疫原性的，或在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響的癌症。因此，假設癌症符合如本文中所描述之類別，則病患可適合於所描述之治療。在一些實施例中，待治療之癌症選自由以

下組成之群：乳癌(包括(但不限於)雌激素受體(ER)-陽性乳癌及三陰性乳癌)、非小細胞肺癌、頭部及頸部鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、膀胱癌、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PBMCL)、尿道上皮癌、高微衛星不穩定性(MSI-H)實體腫瘤、錯配修復缺陷型(dMMR)實體腫瘤、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、食道之鱗狀細胞癌、宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、卵巢癌、肛管癌、結腸直腸癌及黑素瘤。

**【0154】** 在一些實施例中，本文提供一種改善患有三陰性乳癌之病患之無進展存活期及/或總存活期的方法，其包含在21天週期中之第1天及第8天向病患投與吉西他濱及卡鉑；投與選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與吉西他濱及卡鉑之前投與CDK 4/6抑制劑，且其中在治療開始之前，三陰性癌症經測定為免疫原性的，在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響或具有有利於免疫調節之周圍微環境。

### **【0155】**

#### **投藥方案**

本文所描述之方法提供將CDK4/6抑制劑與能夠在癌症中誘導免疫介導之反應之化學療法(例如用於延長患有癌症之病患之總存活期或無進展存活期的誘導ICD之化學療法)一起投藥，此類方法包括判定病患是否患有可分類為免疫原性的，或具有有利於免疫調節之周圍微環境，或易受CDK 4/6抑制影響的癌症，或癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響，且若如此，則向病患投與能夠誘導免疫介導之反應之化學治療劑以及CDK 4/6抑制劑。

**【0156】** 在一些實施例中，在投與化學治療劑之前或與其同時投與

CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，在用化學治療劑進行治療之前少於約24小時、約20小時、約16小時、約12小時、約8小時、約4小時、約2.5小時、約2小時、約1小時、約½小時或更短時間向個體投與選擇性CDK4/6抑制劑。在一特定實施例中，在投與化學治療劑之前約½小時投與選擇性CDK4/6抑制劑。

**【0157】** 通常，在用化學治療劑進行治療之前向個體投與選擇性CDK4/6抑制劑，使得CDK4/6抑制劑在用化學治療劑治療之前或期間達至峰值血清含量，從而允許抑制免疫效應細胞之增殖，因此保護其免受化學療法之有害影響。在一些實施例中，在化學治療劑暴露之同時或與其緊密地投與CDK4/6抑制劑。在一個實施例中，選擇性CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，選擇性CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0158】** 在某些實施例中，在投與化學治療劑之前或與其同時投與CDK4/6抑制劑，其中例如在以下時間投與化學治療劑：在每21天之第1天至第3天；在每28天之第1天至第3天；在每3週之第1天；在每28天之第1天、第8天及第15天，在每28天之第1天及第8天；在每21天之第1天及第8天；在每21天之第1天至第5天；6至8週內每週1天；在第1天、第22天及第43天；每週第1天及第2天；第1天至第4天及第22天至第25天；第1天至第4天；第22天至第25天及第43天至第46天；及類似類型的化學治療方案。在一些實施例中，在化學治療性治療方案期間，在化學治療劑之至少一次投與之前或與其同時投與CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，在化學治療性治療方案期間，在化學治療劑之一或多次投與之前或與其同時投與CDK4/6。在一個實施例中，在化學治療性治療方案期間，在化學治療劑

之每次投與之前或與其同時投與CDK4/6抑制劑。

**【0159】** 在一些實施例中，例如在標準化學治療方案(諸如(例如)21天週期)期間，在每次投與化學治療劑之前或與其同時投與CDK4/6抑制劑。在停止標準化學治療方案之後，進一步以維持劑量單獨投與CDK 4/6抑制劑。在一些實施例中，一週一次進一步投與CDK 4/6抑制劑持續至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、26、52、104週或更長時間。在一些實施例中，在停止化學治療方案之後，每21天一次投與CDK 4/6抑制劑。在一個實施例中，選擇性CDK4/6抑制劑為速效、短半衰期CDK4/6抑制劑。

**【0160】** 在一些實施例中，在停止標準化學治療方案之後，在維持療法治療方案中與化學治療劑一起投與CDK 4/6抑制劑。維持療法可包含作為一線或前述方案之部分而給予的藥劑之延續(延續維持)或用新型藥劑進行治療(切換維持)。

**【0161】** 在一些實施例中，進一步以維持類型治療方案投與CDK4/6抑制劑，其中CDK4/6抑制劑係在常規劑量間隔時間下與降低維持劑量之化學療法組合投與，該常規劑量間隔時間例如(但不限於)在完成初始化學療法治療後一週一次、每兩週一次、每三週一次、每月一次、每六週一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次。在一些實施例中，與化學療法治療之先前階段中所使用相同的藥劑一起投與CDK4/6抑制劑。在一些實施例中，與化學療法治療之先前階段中所使用不同的化學治療劑一起投與CDK4/6抑制劑。

**【0162】** 可將CDK 4/6抑制劑調配為任何醫藥學上有用的形式，例如丸劑、注射或輸注溶液、膠囊、錠劑、糖漿、經皮貼片、皮下貼片、皮

下注射、乾粉、經頰或舌下調配物、非經腸調配物或眼用溶液。將一些劑型(諸如錠劑及膠囊)細分為含有適量之活性組分(例如，達成所要目的之有效量)的適當大小的單位劑量。

**【0163】** 將由健康護理從業者根據病患之病況、大小及年齡以及遞送途徑來判定本文所描述之任何活性治療劑之治療有效劑量。在一個非限制性實施例中，在所有重量係基於活性化合物之重量計算之情況下，約0.1至約200 mg/kg之劑量具有治療功效，包括其中採用鹽之情況。在一些實施例中，劑量可為提供至多約10 nM、50 nM、100 nM、200 nM、300 nM、400 nM、500 nM、600 nM、700 nM、800 nM、900 nM、1  $\mu$ M、5  $\mu$ M、10  $\mu$ M、20  $\mu$ M、30  $\mu$ M或40  $\mu$ M之活性化合物之血清濃度所需的化合物之量。

**【0164】** 在某些實施例中，CDK 4/6抑制劑係呈含有約0.1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約100 mg至約800 mg或約200 mg至約600 mg活性化合物及視情況選用之呈單位劑型之約0.1 mg至約2000 mg、約10 mg至約1000 mg、約100 mg至約800 mg或約200 mg至約600 mg額外活性劑的劑型。劑型之實例具有至少5、10、15、20、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750 mg活性化合物或其鹽。醫藥組合物亦可包括一定莫耳比之活性化合物及額外活性劑，其比率達成所需結果。

### **【0165】**

#### **實例**

**實例1.**曲拉西利改善了接受吉西他濱及卡鉑的患有轉移性三陰性乳癌之人類病患之總存活期及無進展存活期。

## 研究設計

研發一項多中心、隨機、開放標記、2期研究以研究每天一次投與曲拉西利(IV, 240 mg/m<sup>2</sup>)以及吉西他濱(IV, 1000 mg/m<sup>2</sup>)加上卡鉑(IV, AUC-2) (G/C)療法對患有轉移性TNBC (G1T28-04)之病患之安全性、耐受性、療效及PK。將病患隨機分配(1:1:1方式)至3組中之1組：

- 第1組：G/C療法(21天週期之第1天及第8天)；
- 第2組：G/C療法(第1天及第8天)加上在21天週期之第1天及第8天IV投與之曲拉西利；
- 第3組：G/C療法(第2天及第9天)加上在21天週期之第1天、第2天、第8天及第9天IV投與之曲拉西利。

**【0166】** 在GC輸注之前靜脈內投與曲拉西利。

**【0167】** 研究之概述提供於圖1中。

**【0168】** 根據美國臨床腫瘤學會(American Society of Clinical Oncology)/美國病理學家學會臨床實踐規範(College of American Pathologists Clinical Practice Guidelines)，倘若免疫組織化學評定腫瘤為雌激素及孕酮受體陰性(定義為<10%細胞核染色)且為HER2陰性，則患有可評估、經活組織檢查證實、局部復發或轉移性TNBC (mTNBC)的成年病患(年齡≥18歲)合格入選(亦即由免疫組織化學[0或1+]或螢光原位雜交[HER2/CEP17比率<2.0]局部評定之非過度表現或具有局部評定<4個信號/細胞核的平均HER2基因複本數)。確認TNBC之診斷性腫瘤組織樣本之可利用性為選入之前提條件。在第一劑曲拉西利之前的14天內，在不存在紅血球(RBC)輸注之情況下，血紅蛋白含量必須≥9.0 g/dL，其中絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1.5 × 10<sup>9</sup>/L且血小板計數≥100 × 10<sup>9</sup>/L。若病患接

受>2次用於局部復發或mTNBC之先前細胞毒性化學療法方案，則其不符合納入標準。當最後一次治療與疾病復發之間的時間間隔<12個月時，將新輔助/輔助環境中投與之化學療法視為一種療法路線。病患必須具有0或1之東部腫瘤協作組機能狀態及足夠的腎臟及肝臟功能，如由血清肌酐( $\leq 1.5$  mg/dL或肌酐清除率 $\geq 60$  mL/min)、總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)及天冬胺酸轉胺酶及丙胺酸轉胺酶 $\leq 2.5 \times$  ULN (或在存在肝轉移瘤之情況下， $\leq 5 \times$  ULN)之實驗室測試所測定。除禿髮症之外，需要將非血液學毒性自先前治療消退至 $\leq 1$ 級。若病患在隨機分組前3年內患有除TNBC以外的惡性腫瘤、需要立即治療之中樞神經系統轉移瘤/軟腦膜疾病、不受控的缺血性心臟病或症狀性充血性心臟衰竭、在第一劑曲拉西利前6個月內的已知中風或腦血管意外病史、已知嚴重活性感染或任何其他不受控的嚴重慢性疾病或可影響病患安全性、遵從性或隨訪的精神病況，則其不符合納入標準。在進入研究之前，先前的放射療法或細胞毒性化學療法分別需要2或3週的清除期。

**【0169】** 遵從赫爾辛基宣言(the Declaration of Helsinki)之原則及國際協調委員會之良好臨床實驗實踐指南(the Good Clinical Practice guidelines of the International Council for Harmonization)來設計且實施研究。研究方案及所有研究相關材料由各研究點之機構審查委員會或獨立倫理委員會批准。在開始研究程序之前，自各病患獲得書面知情同意書。

**【0170】** 將病患隨機分配至以下21天週期中給予之治療組：第1組在第1天及第8天給予吉西他濱及卡鉑(僅化學療法)，第2組在第1天及第8天給予吉西他濱及卡鉑之前給予曲拉西利(第1天及第8天，曲拉西利加上化學療法)，且第3組僅在第1天及第8天給予曲拉西利，且在第2天及第9天

給予吉西他濱及卡鉑之前給予曲拉西利(第1天及第8天曲拉西利，第2天及第9天，曲拉西利加上化學療法)。包括第3組以測試在化學療法前第二劑曲拉西利可增加在投與化學療法時短暫停滯之造血幹細胞及祖細胞之比例，由此改善骨髓抑制結果的假設。吉西他濱以1000 mg/m<sup>2</sup>投與，且卡鉑以2 µg × h/mL之濃度-時間曲線(AUC)下的面積投與，兩者皆為靜脈內輸注。在吉西他濱及卡鉑治療之前的30 min (允許範圍為25-35 min)內，以靜脈內輸注方式給予曲拉西利240 mg/m<sup>2</sup>。不允許對曲拉西利進行劑量修改。

**【0171】** 在無中斷之情況下連續地進行治療週期，除非在有必要控制毒性時。若化學療法需要減少劑量，則其按以下次序進行：首先，吉西他濱劑量自1000 mg/m<sup>2</sup>減少至800 mg/m<sup>2</sup>；第二，卡鉑劑量自AUC 2 µg × h/mL減少至AUC 1.5 µg × h/mL；第三，停用卡鉑或吉西他濱且以減少的劑量繼續使用其他藥物；且最後，永久停用所有研究藥物。每個週期僅允許減少劑量一次且為永久性的。

**【0172】** 曲拉西利僅與GC療法一起投與；若保持或停止投與化學療法，則亦保持或停止投與曲拉西利。繼續投與研究藥物直至疾病進展、不可接受的毒性、撤回同意書或研究者停止投藥，以先發生者為準。

**【0173】** 根據方案，無論治療組如何，在每21天週期之第1天、第8天及第15天收集樣本以進行血液學實驗室評定。若後續週期之開始延遲，則每週(例如，第22天、第29天、第36天等)進行實驗室評定直至病患能夠開始下一個週期或永久停止化學療法。如臨床上所指示，准許不定期的實驗室評定。在第1週期期間不准許使用預防性生長因子，包括顆粒球-群落刺激因子(G-CSF)及顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。除此以

外，在整個治療期間，允許支持性護理，包括輸注。以10,000/ $\mu$ L之臨限值或更低或小於50,000/ $\mu$ L之血小板計數輸注血小板(中樞神經系統或眼部出血為100,000/ $\mu$ L)。血紅蛋白濃度低於8.0 g/dL或患有症狀性貧血之病患可根據研究者之判斷用紅血球輸注進行治療。作為敏感性分析之部分，自第5週開始或之後及自研究之第1天開始，分析隨時間推移接受紅血球輸注之病患百分比及所接受之紅血球輸注之次數。

**【0174】** 研究者根據實體腫瘤反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RECIST) 1.1版對抗腫瘤反應進行評定。對於腫瘤評定，在篩選時且在方案規定的時間間隔(前6個月內每9週，接著之後每12週)下完成電腦斷層攝影術或磁共振成像直至疾病進展、同意書撤回或接受後續抗癌療法。在篩選時需要進行骨骼及大腦掃描。替代性成像模態可用於骨病變之隨訪評定；若存在腦轉移瘤，則僅作為腫瘤評定之部分重複進行大腦掃描。

**【0175】** 為評定T細胞產生細胞介素之能力，在佈雷非德菌素A (Brefeldin A)之存在下，將全血用5  $\mu$ g/mL葡萄球菌腸毒素B刺激隔夜(15-18 h)。細胞係用針對IFN- $\gamma$ 、IL-17A、CD3及CD8之螢光團標記之抗體進行處理且標記且藉由Covance Central Laboratory Services (Indianapolis, IN, USA及Geneva, Switzerland)之流式細胞測量術(BD FACSCalibur及FACSCanto II臨床細胞分析儀；BD Biosciences，Franklin Lakes, NJ, USA)評定。藉由Fios Genomics分析流式細胞測量資料。

**【0176】** 使用兩種已確立的標籤(Prosigna乳癌預後基因標籤分析 [PAM50]及Lehmann三陰性乳癌1-4型)，病患腫瘤之特徵為CDK4/6非依賴性、依賴性或不確定的。因為三陰性乳癌主要為功能性CDK4/6非依賴

性疾病，儘管基因體視網膜母細胞瘤失活率僅為20%，但選擇此等標籤以提供對CDK4/6敏感性之更全面分析。使用PAM50標籤，CDK4/6非依賴性與基底樣腫瘤相關。因為其對CDK4/6增殖路徑之依賴為未知的或異質的，將剩餘的PAM50標籤組(包括HER2、正常樣、魯米那(luminal) A型及魯米那B型)分類為CDK4/6不確定。相反，使用Lehmann標籤，CDK4/6依賴性與內腔雄激素受體腫瘤密切相關，而出於與PAM50標籤所概述相同的原因將剩餘的Lehmann標籤組(包括基底樣及間葉細胞)分類為CDK4/6不確定的。

**【0177】** 自提供知情同意書直至最後一劑研究治療後30天，在整個研究中持續地監測安全性。安全性評定包括治療持續時間及劑量修改之分析、治療引起之不良事件及嚴重治療引起之不良事件之評定、輸注相關反應、實驗室安全性評定、生命體徵、體檢及心電圖。根據等級(不良事件通用術語準則 [Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE] 4.03版)及結合研究藥物概述治療引起之不良事件。將嚴重不良事件定義為在任何劑量下導致死亡之任何不良醫療事件、危及生命的事件(亦即病患在事件發生時處於死亡之風險下)、住院或延長當前醫院時間的住院病患、持續或嚴重殘疾或失能，或先天性異常或出生缺陷。

**【0178】** 因為化學療法之主要毒性為骨髓抑制(假設曲拉西利減少骨髓抑制)，在多個造血譜系中評定若干血液參數，包括血液學不良事件之發生率及嚴重程度、實驗室值(絕對嗜中性白血球計數、血紅蛋白濃度及血小板計數)、支持性護理干預(紅血球及血小板輸注，G-CSF之使用)及吉西他濱及卡鉑劑量減少之劑量強度及發生率。在下文進一步描述所有參數之全部細節。

## 【0179】

## 結果

主要目標為評估與化學療法一起給予的曲拉西利之安全性及耐受性；特定聚焦終點詳述於統計分析計劃中，其將主要終點定義為第1週期中重度嗜中性白血球減少症(重度嗜中性白血球減少症定義為4級CTCAE，絕對嗜中性白血球計數 $<0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升)之持續時間及治療期間重度嗜中性白血球減少症之發生率。將第1週期中重度嗜中性白血球減少症之持續時間定義為自第一次絕對嗜中性白血球計數值小於 $0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升之日期至第一次絕對嗜中性白血球計數值為 $0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升或更高之日期的天數，而未觀測到絕對嗜中性白血球計數值小於 $0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升，直至週期結束。對於在第1週期中未患有重度嗜中性白血球減少症之病患，將重度嗜中性白血球減少症之持續時間設定為零天。重度嗜中性白血球減少症之發生率為二元終點，其定義為在治療期間絕對嗜中性白血球計數之一或多個讀數低於 $0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升。兩個主要終點之分析中包括預定及非預定血液學實驗室結果。基於重度嗜中性白血球減少症與感染風險及發病率及死亡率增加之間的臨床聯繫，選擇 $0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升之臨床相關含量以進行初步分析。

【0180】 關鍵次要終點包括在第5週或之後的紅血球輸注之發生率、G-CSF投藥、血小板輸注及總存活期。在研究之第5週之前排除紅血球輸注係基於紅血球之半衰期(大約8-9週)，且確保潛在益處之分析不會由先前治療之殘留影響混淆。紅血球及血小板輸注之發生率為二元終點(是或否)且輸注總次數為計數終點(具有唯一開始日期之輸注次數)。總存活期計算為自隨機分組之日期至因任何原因死亡之日期的時間(以月為單

位)。

【0181】 支持性二級抗腫瘤活性終點為達成客觀反應(定義為證實的完全或部分反應)、反應持續時間及無進展存活期的病患之比例。使用來自任何病患之資料計算臨床效益率，該病患在治療後之任何時間具有完全或部分反應，或疾病穩定持續24週或更長時間；若病患不具有完全或部分反應且疾病穩定之持續時間不確定，則將其視為不可評估的。將無進展存活期定義為自隨機分組之日期直至放射學上確認疾病進展或因任何原因死亡之日期的時間(以月為單位)，以發生者為準。

### 【0182】

#### 統計分析

跨曲拉西利研發計劃且在統計分析計劃中之預先指定的特定終點用於展示第3組相對於第1組在至少一個主要終點之90%功效下的優越性(第1週期中重度嗜中性白血球減少症之持續時間或重度嗜中性白血球減少症之發生率)。等加權邦弗朗尼程序(Bonferroni procedure)用於將整體雙側I型錯誤率維持處於0.05且計算出需要64名病患(每組32名)來偵測第1週期中重度嗜中性白血球減少症之持續時間減少3天，其中常見SD為2.5天，或患有重度嗜中性白血球減少症之病患之比例絕對減少41個百分點(亦即第1組為45%且第3組為4%)。假設損耗率為5%，吾等總共需要102名病患(每組34名)。

【0183】 共變數之非參數分析用於使用分層因素及治療作為固定效應來評定第1週期中重度嗜中性白血球減少症之持續時間的治療組差異，其中基線絕對嗜中性白血球計數值作為共變量。對於重度嗜中性白血球減少症之發生率、G-CSF投藥、在第5週或之後的紅血球輸注及血小板輸

注，經修改帕松回歸模型(Poisson regression model)用於評定治療效果。模型包括與用於重度嗜中性白血球減少症之持續時間相同的固定項，其中基線絕對嗜中性白血球計數作為重度嗜中性白血球減少症及G-CSF投藥分析之共變量，基線血紅蛋白濃度作為紅血球輸注分析之共變量且基線血小板計數作為血小板輸注分析之共變量。在此模型中調節治療之持續時間(以週為單位)。自研究之第1天開始，作為敏感性分析之部分，分析隨時間推移接受紅血球輸注之病患百分比及紅血球輸注之次數。對於在第5週或之後的紅血球輸注及血小板輸注之次數，負二項回歸模型用於評定治療效果。模型包括與用於重度嗜中性白血球減少症之持續時間相同的固定項，其中基線血紅蛋白作為紅血球輸注分析之共變量且基線血小板計數作為血小板輸注分析之共變量。在此模型中調節治療之持續時間(以週為單位)。使用負二項回歸模型分析全因劑量減少之次數，該模型僅包括分層因素及治療作為固定效應，且根據週期數進行調節。使用基於霍赫貝格(Hochberg-based)之門控程序，在主要及關鍵次要骨髓抑制終點中控制0.025 (單側)之家族性I型錯誤率。基於模型之點估計與95% CI一起報導。

**【0184】** 考慮到分層因素，藉由使用精確的科克蘭-曼特爾-海恩澤爾方法(Cochran-Mantel-Haenszel method)來分析治療組在客觀反應方面之差異。使用精確的克洛珀-皮爾森方法(Clopper-Pearson method)來計算達成客觀反應之病患比例的95% CI。對於諸如反應持續時間、無進展存活期及總存活期的時間與事件變量，卡本-麥爾方法(Kaplan-Meier method)用於評估中值時間及其95% CI。使用分層對數秩測試來測試治療組差異以解釋分層因素。根據Cox比例風險模型計算風險比(HR)及其相關

95% CI，其中治療及分層因素作為固定效應。

**【0185】** 統計分析計劃預先指定第3組與第1組之間的主要及關鍵次要終點之主要統計比較，且預先指定的次要比較係在第2組與第1組之間，且在經組合曲拉西利組與第1組之間。

**【0186】** 基於骨髓抑制及抗腫瘤活性終點之分配治療，使用意向治療(ITT)進行群體急性活性分析，其中除腫瘤反應終點(客觀反應及臨床效益)之外，該等腫瘤反應終點在接受至少一劑研究藥物、在基線腫瘤評定時具有可量測目標病變且在治療後具有至少一種腫瘤評定(或治療後無腫瘤評定但具有如由研究者所指出之臨床進展)或在治療後在進行其第一次腫瘤掃描之前因疾病進展而死亡的病患(反應可評估群體)中進行分析。自隨機分組之日期至死亡之日期或截至活動資料截止日之最後一次接觸日期計算存活期隨訪之持續時間，該日期在通篇中指定。安全性分析包括接受至少一劑研究藥物之所有病患。在統計模型中調節分層因素(前線全身療法之次數及肝臟受累)。

**【0187】** 對無進展存活期及總存活期進行預先指定的亞群分析以評定治療效果之一致性(亦即年齡組、人種、肝臟受累、國家、ECOG機能狀態、前線療法次數、BRCA分類及組織學三陰性乳癌分類)。

**【0188】** 為解決曲拉西利可在化學療法期間藉由遏制CDK4/6依賴性腫瘤細胞而降低患有CDK4/6依賴性腫瘤之病患之抗腫瘤活性的理論風險，使用兩種已確立的標籤(PAM50及Lehmann三陰性乳癌1-4型)對抗腫瘤活性終點(客觀反應、無進展存活期及總存活期)進行額外預先指定的亞群分析，以將病患腫瘤表徵為CDK4/6非依賴性、依賴性或不確定的。

**【0189】** 基於在研究期間病患所接受之總中值週期數，對抗腫瘤活

性終點(客觀反應、無進展存活期及總存活期)進行事後分析。在根據其是否接受1至7個週期或大於7個週期分組之病患中進行分析。

### 【0190】

#### 結果

篩選142名病患，且將102名符合條件的病患隨機分配至單獨的化學療法組(第1組；n=34)、曲拉西利加上化學療法組(第2組；n=33)，或曲拉西利(第1天及第8天)、曲拉西利加上化學療法(第2天及第9天)組(第3組；n=35；ITT群體)。其中，98名(96%)病患接受至少一劑研究藥物(安全性分析群體)。治療組之間的基線人口資料特徵類似，其揭示於表3中。102名病患中之38名(37%)接受一或兩次前線化學療法，且26名(25%)患有肝轉移瘤。

表3.人口統計資料及基線疾病特徵

	第1組GC (第1天/第8天) (n=34)	第2組GC + 曲拉西利(第1天/第8天) (n=33)	第3組GC + 曲拉西利(第1天/第2天/第8天/第9天) (n=35)	總計 (n=102)
性別				
女性	34 (100%)	32 (97.0%)	35 (100%)	101 (99.0%)
男性	0	1 (3.0%)*	0	1 (<1.0%)
中值年齡，歲	55 (32-86)	55 (34-78)	58 (38-74)	57 (32-86)
年齡，歲				
18-<65	26 (76.5%)	24 (72.7%)	26 (74.3%)	76 (74.5%)
65-75	6 (17.6%)	7 (21.2%)	9 (25.7%)	22 (21.6%)
>75	2 (5.9%)	2 (6.1%)	0	4 (3.9%)
人種				
白種人	28 (82.4%)	22 (66.7%)	28 (80.0%)	78 (76.5%)
黑人或非裔美國人	5 (14.7%)	7 (21.2%)	2 (5.7%)	14 (13.7%)
亞洲人	0	2 (6.1%)	4 (11.4%)	6 (5.9%)
其他	1 (2.9%)	2 (6.1%)	1 (2.9%)	4 (3.9%)
國家				
USA	28 (82.4%)	28 (84.8%)	27 (77.1%)	83 (81.4%)
非USA	6 (17.6%)	5 (15.2%)	8 (22.9%)	19 (18.6%)
激素受體狀態				

雌激素				
<1%	31 (91.2%)	30 (90.9%)	33 (94.3%)	94 (92.2%)
1-10%	2 (5.9%)	2 (6.1%)	2 (5.7%)	6 (5.9%)
雌激素陰性，其他‡	1 (2.9%)	1 (3.0%)	0	2 (2.0%)
孕酮				
<1%	29 (85.3%)	29 (87.9%)	34 (97.1%)	92 (90.2%)
1-10%	4 (11.8%)	3 (9.1%)	1 (2.9%)	8 (7.8%)
孕酮陰性，其他‡	1 (2.9%)	1 (3.0%)	0	2 (2.0%)
ECOG PS				
0	15 (44.1%)	17 (51.5%)	21 (60.0%)	53 (52.0%)
1	19 (55.9%)	16 (48.5%)	14 (40.0%)	49 (48.0%)
肝臟受累	8 (23.5%)	8 (24.2%)	10 (28.6%)	26 (25.5%)
所接受之新輔助/輔助化學療法	24 (70.6%)	23 (69.7%)	25 (71.4%)	72 (70.6%)
前線療法				
IWRS				
0	21 (61.8%)	22 (66.7%)	21 (60.0%)	64 (62.7%)
1或2	13 (38.2%)	11 (33.3%)	14 (40.0%)	38 (37.3%)
臨床審查				
0	18 (52.9%)	19 (57.6%)	17 (48.6%)	54 (52.9%)
1	11 (32.4%)	11 (33.3%)	14 (40.0%)	36 (35.3%)
2	5 (14.7%)	3 (9.1%)	4 (11.4%)	12 (11.8%)
資料為中值(範圍)或n (%)。				
*一名男性病患選入但隨後發現對TNBC之診斷不正確。其疾病在病理學上證實為轉移性腎細胞癌。				
‡病患由治療醫師測定為患有TNBC，但並非所有病理報導可用於審查；包括隨機分組但未經治療的第1組中之1名病患。				
ECOG PS=東部腫瘤協作組機能狀態；GC=吉西他濱/卡鉑；IWRS=交互式網路反應系統；TNBC=三陰性乳癌。				

**【0191】** 將曲拉西利添加至吉西他濱及卡鉑中不會引起預定的原發性骨髓抑制終點之顯著改善。在第1週期期間，重度嗜中性白血球減少症之平均持續時間在第1組中為1天(SD 2.4)，在第2組中為2天(3.5)且在第3組中為1.0天(2.6) (p=0.70)。第1組中34名病患中之九名(26%)、第2組中33名病患中之12名(36%)及第3組中35名病患中之八名(23%)出現重度嗜中性白血球減少症(p=0.70；表2)。每100週，在第5週或之後的紅血球輸注次數在兩個曲拉西利組中減少(相較於在第2組中為1.9及在第3組中為1.6，在第1組中為4.6；p=0.020)。自研究之第1天(敏感性分析)收集之紅

血球輸注資料與排除第5週之前的資料時所觀測到的資料類似。未發現投與G-CSF或經歷血小板輸注的病患數目之顯著差異。

**表4：骨髓抑制終點**

	第1組GC (第1天/ 第8天) (n=34)	第2組GC +曲拉西 利(第1天/ 第8天) (n=33)	第3組GC +曲拉西 利(第1天/ 第2天/ 第8天/ 第9天) (n=35)	p值 <sup>‡</sup>
第一週期之平均DSN，天數* <sup>§</sup>	1 (2.4)	2 (3.5)	1 (2.6)	0.70**
患有SN之病患* <sup>¶</sup>	9 (26.5%)	12 (36.4%)	8 (22.9%)	0.70**
全因劑量減少， n/100週期 <sup>#</sup>	14.1	11.8	13.3	0.98
經歷G-CSF投藥之病患 <sup>¶</sup>	16 (47.1%)	21 (63.6%)	14 (40.0%)	0.14
在第5週或之後的經歷RBC輸注之 病患 <sup>¶</sup>	12 (35.3%)	11 (33.3%)	8 (22.9%)	0.075
在第5週或之後的RBC輸注， n/100週 <sup>#</sup>	4.6	1.9	1.6	0.020
經歷血小板輸注之病患 <sup>¶</sup>	4 (11.8%)	3 (9.1%)	6 (17.1%)	0.98
血小板輸注， n/100週 <sup>#</sup>	1.9	0.4	1.2	0.61
資料為平均值(SD)、n或n(%)。 依據截至2018年7月30日之資料。 *主要終點；**多樣性調節之單側p值，所有其他p值為雙側； <sup>§</sup> p值獲自共變數之非參數分析； <sup>¶</sup> p值獲自經改善柏松模型； <sup>#</sup> p值獲自負二項模型。 <sup>‡</sup> 第3組與第1組之間的比較。全因劑量減少之總數為劑量減少≥1之週期數。若病患不具有任何劑量減少，則其賦值0之值。 DSN=重度(4級)嗜中性白血球減少症之持續時間；GC=吉西他濱/卡鉑；G-CSF=顆粒球-羣落刺激因子；RBC=紅血球；SD=標準偏差；SN=重度嗜中性白血球減少症。				

**【0192】** 截至藥物暴露之最近評估(資料截止日期2019年6月28日)，具有至少一次卡鉑劑量減少之病患數在第1組中為十名(33%)，在第2組中為13名(39%)且在第3組中為15名(43%)。對於吉西他濱，第1組中13名(43%)病患、第2組中20名(61%)病患及第3組中17名(49%)病患具有至少一次劑量減少。與單獨用吉西他濱及卡鉑治療之病患相比，將曲拉西利

添加至吉西他濱及卡鉑增加暴露之持續時間及吉西他濱及卡鉑之累積劑量。中值治療持續時間在第1組中為101天(IQR 63-203 [四個週期之中值])，在第2組中為161天(77-287 [七個週期之中值])且在第3組中為168天(91-217 [八個週期之中值])。相較於在第2組中為AUC 24  $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$  (IQR 10-40)及在第3組中為AUC 22  $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$  (IQR 15-34)，卡鉑之中值累積劑量在第1組之為AUC 15  $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$  (IQR 8-28)。對於吉西他濱，第1組之中值累積劑量增加至7306.2  $\text{mg/m}^2$  (IQR 4020.1-15138.9)，第2組增加至12000.0  $\text{mg/m}^2$  (IQR 5029.4-21882.7)且第3組增加至11800.1  $\text{mg/m}^2$  (IQR 7000.0-17446.9)。儘管吉西他濱及卡鉑對於接受曲拉西利之病患的持續時間更長，血液學治療引起之不良事件發生頻率以與單獨化學療法組類似的頻率或更低的頻率出現於。

**【0193】** 在最近安全性資料之評估下(資料截止日2020年5月15日)，除一名病患(在第3組中)以外，所有病患具有一或多種治療引起之不良事件。對於大部分病患，將治療引起之不良事件視為藥物相關的。最常見的治療引起之不良事件在第1組中為貧血(34名中之22名[73%])、嗜中性白血球減少症(21名[70%])及血小板減少症(18名[60%])；在第2組中為嗜中性白血球減少症(33名中之27名[82%])、血小板減少症(19名[58%])及貧血(17[52%])；且在第3組中為嗜中性白血球減少症(35名中之23名[66%])、血小板減少症(22名[63%])及噁心(17名[49%])。在第1組中之一名病患及第2組中之一名病患中出現發熱性嗜中性球減少症。第1組中之十名(33%)病患及第2組中之11名(33%)以及第3組中之四名(11%)病患中報導嚴重的治療引起之不良事件。所有嚴重的治療引起之不良事件出現於兩名或更少的病患中。總共有58人死亡；第1組中25人(疾病進展[n=21])，治療

引起之不良事件[n=1；右心室衰竭視為與治療無關]，其他[n=3])，第2組中13人(疾病進展[n=11]，其他[n=2])，且第3組中20人(疾病進展[n=19]，其他[n=1])。總體而言，各組中之相似數目之病患報導導致停用任何研究藥物的治療引起之不良事件：第1組中十名(33%)，第2組中14名(42%)及第3組中11名(31%)。

**【0194】** 在最近的抗腫瘤功效之評估下(資料截止日2020年5月15日)，第1組之中值隨訪為8.4個月(IQR 3.8-15.6)，第2組為14個月(5.5-26.8)且第3組為15.3個月(6.7-23.7)。在可評估反應之病患中，相較於在第2組中為50% (30名中之15名)及在第3組中為38.7% (31名中之12名)，達成客觀反應之比例在第1組中為29.2% (24名中之7名) (表6)。實現臨床效益之病患之比例(包括疾病穩定持續24週或更長時間)在第1組中為38% (24名中之九名)，在第2組中為57% (30名中之17名)，且在第3組中為43% (30名中之13名)。中值無進展存活期在第2組中為9.4個月(IQR 5.3-13.0)，且在第3組中為7.3個月(IQR 6.2-13.9)，且在第1組中為5.7個月(IQR 2.2-9.9)。針對第1組單獨分析的兩組之HR對於第2組為0.62 (95% CI 0.32-1.20；p=0.21)且對於第3組為0.63 (95% CI 0.32-1.22；p=0.18) (表3；圖3)。與選入第1組之彼等病患相比，選入兩個曲拉西利組之病患具有總存活期之顯著改善(相較於在第1組中為12.6個月[IQR 5.8-17.8]，中值未達成 [IQR 9.4- 未達成] 及 HR 0.31，95% CI 0.15-0.63；在第2組中p=0.0016；17.8個月[IQR 8.8-32.7]及HR 0.40，95% CI 0.22-0.74；在第3組中p=0.0004) (表5；圖2)。彙集的亞群分析之結果顯示，截至2019年6月28日之資料截止日，所觀測到的無進展存活期(圖4B)及總存活期益處(圖4A)在亞群中一致。第1組與第3組之間的最新分析提供於圖4C及圖4D

中。

【0195】對於分類為CDK4/6非依賴性、依賴性或不確定的腫瘤，對第1組、第2組及第3組中及其內之客觀反應、無進展存活期及總存活期的預先指定的評定不會揭示有利於一種腫瘤亞型優於另一種腫瘤亞型的任何一致趨勢。

表5：抗腫瘤功效結果

	第1組GC (第1天/第8天)	第2組GC +曲拉西利(第1天/第8天)	第3組GC +曲拉西利(第1天/第2天/第8天/第9天)	第2組+第3組
<b>最佳整體反應</b>				
反應可評估分析集	n=24	n=30	n=31	n=61
CR	0	0	0	0
PR	7 (29.2%)	15 (50.0%)	12 (38.7%)	27 (44.3%)
SD	11 (45.8%)	9 (30.0%)	14 (45.2%)	23 (37.7%)
PD	6 (25.0%)	5 (16.7%)	3 (9.7%)	8 (13.1%)
NE <sup>†</sup>	0	0	1 (3.2%)	1 (1.6%)
CBR <sup>‡</sup>	18 (75.0%)	24 (80.0%)	26 (83.9%)	50 (82.0%)
ORR	7 (29.2%)	15 (50.0%)	12 (38.7%)	27 (44.3%)
p值*		0.14	0.36	0.19
<b>無進展存活期</b>				
ITT	n=34	n=33	n=35	n=68
經歷事件之病患	19 (55.9%)	22 (66.7%)	18 (51.4%)	40 (58.8%)
中值 PFS，月 (95% CI)	5.7 (3.3-9.9)	9.4 (6.1-11.9)	7.3 (6.2-13.9)	9.0 (6.4-11.3)
HR <sub>CI</sub>		0.62	0.63	0.62
p值#		0.21	0.18	0.13
<b>總存活期</b>				
死亡病患	25 (73.5%)	13 (39.4%)	20 (57.1%)	33 (48.5%)
中值 OS，月 (95% CI)	12.6 (6.3-15.6)	NE (10.2-NE)	17.8 (12.9-32.7)	19.8 (14.0-NE)
HR <sub>CI</sub>		0.31	0.40	0.37
p值#		0.0016	0.0004	<0.0001
中值隨訪持續時間，月(IQR) <sup>§</sup>	8.4 (3.8-15.6)	14.0 (5.5-26.8)	15.3 (6.7-23.7)	15.3 (6.4-25.9)
資料為中值(IQR)或n (%)。依據截至2020年5月15日之資料。 *使用分層精確的Cochran-Mantel-Haenszel方法來計算雙側p值以解釋分層因素。†包括在研究期間撤回同意書或不具有腫瘤評定之病患。‡臨床效益包括在治療後任何時間患有CR或PR或SD之任何病患。#使用分層對數秩測試計算雙側p值以解釋分層因				

素。

<sup>¶</sup>根據Cox比例風險模型計算兩個治療組(曲拉西利相較於僅GC)之間的HR，其中治療及前線療法之數目之分層因素(0與1至2)及肝轉移瘤之存在(是或否)作為固定效應包括在內。<sup>§</sup>自第一次給藥至死亡日期或截至2020年5月15日之最近接觸日期計算存活期隨訪之持續時間。

CI=信賴區間；CBR=臨床受益率；CR=完全反應；GC=吉西他濱/卡鉑；HR=風險比；IQR=四分位數範圍；ITT=意向治療；NE=不可評估；ORR=總體反應率；OS=總存活期；PD=進展性疾病；PFS=無進展存活期；PR=部分反應；SD=穩定疾病。

**【0196】** 儘管將曲拉西利添加至吉西他濱及卡鉑中不會保持淋巴球計數值或增強T細胞活化，但在一預先指定的分析中，與第1組中之病患相比，在用吉西他濱及卡鉑加上曲拉西利治療之病患中觀測到在活體外刺激之後CD8+ T細胞產生IFN- $\gamma$ 的頻率更高(圖5)。

**【0197】** 使用兩種不同的公開的RNA標籤評估來自TNBC診斷之歸檔腫瘤組織：1)由PAM50定義之CDK4/6非依賴性及可變的CDK4/6依賴性貯體(參見Prat等人, Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. BMC Med. 2015; 13: 303. 數位物件識別碼：10.1186/s12916-015-0540-z，其以引用之方式併入本文中)；及2)由Lehmann定義之CDK4/6依賴性及可變的CDK4/6依賴性貯體(參見Lehmann等人, Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121:2750-67. 數位物件識別碼：10.1172/JCI45014，其以引用之方式併入本文中)(表6)。

**表6.對CDK4/6依賴性進行分類**

標籤	已知的依賴性	可變的依賴性	已知的非依賴性
PAM50 (Prat 2015)		其他(HER2、正常樣、LumA、LumB)(48%)	基底樣(52%)
Lehmann TNBC 4型(Lehmann 2016)	LAR (36%)	其他(BL1、BL2、M)(64%)	

【0198】 在化學治療方案中包括曲拉西利不會拮抗患有具有可變的或CDK4/6依賴性腫瘤之TNBC之患者的化學療法療效，亦即分類為PAM50其他(Her2、標準樣、LumA、LumB)或Lehmann TNBC 4型LAR之彼等(表7)。在已知非依賴性(基底樣)病患中，治療中之ORR/PFS/OS沒有差異。

表7.用於具有可變或CDK4/6依賴性腫瘤之TNBC的曲拉西利

	PAM50 (其他)						Lehmann (LAR)					
	ORR (%)		PFS (月)		OS (月)		ORR (%)		PFS (月)		OS (月)	
第1組	41.67	5/12	8.27	14 (8)	10.17	14 (11)	22.2	2/9	8.27	11 (5)	9.67	11 (10)
第2組	40	4/10	12.97	13 (4)	NA	13 (5)	40	4/10	12.12	12 (4)	NA	12 (3)
第3組	28.6	4/14	7.27	16 (8)	NA	16 (6)	11.1	1/9	5.9	9 (5)	15.27	9 (5)
第1組+第2組	33.3	8/24	8.8	29 (12)	NA	29 (11)	26.3	5/19	8.8	21 (9)	NA	21 (8)

【0199】 在化學治療方案中包括曲拉西利不會拮抗患有具有可變的或CDK4/6非依賴性之TNBC之病患的化學療法療效，亦即分類為PAM50基底樣或LehmannTNBC 4型其他(BL1、BL2、M)之彼等(表8)。

表8.用於具有可變或CDK4/6非依賴性腫瘤之TNBC的曲拉西利

	PAM50 (基底樣)						Lehmann (其他- BL1、BL2、M)					
	ORR (%)		PFS (月)		OS (月)		ORR (%)		PFS (月)		OS (月)	
第1組	30	3/10	5.7	14 (8)	12.67	14 (7)	46.5	6/13	5.7	17 (11)	18.83	17 (8)
第2組	56.3	9/16	7.9	17 (12)	20.1	17 (6)	56.3	9/16	6.23	18 (12)	20.1	18 (8)
第3組	50	6/12	10.9	16 (8)	17.77	16 (7)	52.9	9/17	10.9	23 (11)	17.77	23 (8)
第1組+第2組	53.63	15/28	9.73	33 (20)	20.1	33 (13)	54.6	18/33	8.97	41 (23)	20.1	41 (16)

【0200】 表9中提供根據中值週期數(1-7個週期相較於>7個週期)之抗腫瘤效應之事後分析的結果。在所有三個治療組中，達成客觀反應的病

患之比例相較於接受七個週期或更少週期的彼等病患在接受超過七個治療週期之彼等病患中更高。

表9：按週期概述抗腫瘤效應(中值劃分，1-7個週期相較於>7個週期)

類別	經歷1-7個週期之病患				經歷>7個週期之病患			
	第1組 (G/C D1及8 +SOC)	第2組 (G/C+曲拉 西利D1及8 +SOC)	第3組 (G/C+曲拉 西利D1/2及 8/9 +SOC)	第2 組+ 第3 組	第1組 (G/C D1及8 +SOC)	第2組 (G/C+曲拉 西利D1及8 +SOC)	第3組 (G/C+曲拉 西利D1/2及 8/9+SOC)	第2 組+ 第3 組
客觀反應率(CR+PR)								
反應 可評 估分 析集	16	15	13	28	8	15	17	32
ORR	3 (18.8 %)	2 (13.3%)	1 (7.7%)	3 (10.7 %)	5 (62.5 %)	13 (86.7%)	10 (58.8%)	23 (71.9 %)
ORR 之 95% CI <sup>f</sup>	4.0%, 45.6 %	1.7%, 40.5%	0.2%, 36.0%	2.3%, 28.2 %	24.5 %, 91.5 %	59.5%, 98.3%	32.9%, 81.6%	53.3 %, 86.3 %
p值 <sup>b</sup>		0.70	0.68	0.47		0.31	0.66	0.74
無進展存活期								
ITT	19	17	17	34	11	16	18	34
經歷 事件 之病 患 [N (%)]	14 (73.7 %)	9 (52.9%)	7 (41.2%)	16 (47.1 %)	4 (36.4 %)	10 (62.5%)	11 (61.1%)	21 (61.8 %)
中值 PFS (95% CI) [月]	3.4 (1.4, 5.4)	6.1 (1.3, 9.4)	3.9 (2.7, 8.7)	6.1 (2.7, 8.7)	9.9 (5.7, NE)	11.3 (6.2, 20.1)	10.9 (6.5, 13.9)	10.9 (7.3, 13.9)
HR (95% CI) <sup>d</sup>		0.68 (0.28, 1.63)	0.52 (0.19, 1.40)	0.60 (0.28, 1.27)		0.89 (0.27, 3.01)	1.17 (0.35, 3.90)	1.06 (0.35, 3.17)
p值 <sup>c</sup>		0.45	0.11	0.18		0.69	0.73	0.99
總存活期								

類別	經歷1-7個週期之病患				經歷>7個週期之病患			
	第1組 (G/C D1及8 +SOC)	第2組 (G/C+曲拉 西利D1及8 +SOC)	第3組 (G/C+曲拉 西利D1/2及 8/9 +SOC)	第2 組+ 第3 組	第1組 (G/C D1及8 +SOC)	第2組 (G/C+曲拉 西利D1及8 +SOC)	第3組 (G/C+曲拉 西利D1/2及 8/9+SOC)	第2 組+ 第3 組
死亡 病患 [N (%)]	16 (84.2 %)	9 (52.9%)	10 (58.8%)	19 (55.9 %)	3 (27.3 %)	2 (12.5%)	4 (22.2%)	6 (17.6 %)
中值 OS (95% CI) [月]	8.3 (4.2, 10.7)	10.2 (4.3, NE)	13.0 (6.0, NE)	12.9 (6.0, NE)	NE (13.9, NE)	20.1 (20.1, NE)	17.8 (15.6, NE)	20.1 (17.8, NE)
HR (95% CI) <sup>d</sup>		0.52 (0.23, 1.20)	0.36 (0.15, 0.88)	0.45 (0.23, 0.91)		0.30 (0.03, 2.92)	0.69 (0.14, 3.48)	0.50 (0.11, 2.23)
p值 <sup>c</sup>		0.16	0.0013	0.0094		0.28	0.54	0.30

CI = 信賴區間，HR = 風險比，ORR = 客觀反應率，PFS = 無進展存活期，OS = 總存活期。  
第7週期為在治療期間病患所經歷的總週期數之中值。

a 依據截止日期為2019年5月17日之資料；b 使用分層的精確CMH方法計算雙側p值以解釋分層因素；c 使用分層的對數秩測試計算雙側p值以解釋分層因素；d 根據Cox比例風險模型計算2個治療組(曲拉西利相較於僅GC)之間的風險比(HR)，其中治療及分層因素(肝臟受累[是或否]及前線抗癌療法之數目[0與1至2])作為固定效應包括在內；f 使用精確的克洛珀-皮爾森方法計算ORR之95% CI。  
截至2019年5月15日之資料。

## 【0201】

## 實例2：艾爾斯免疫評分分析

來自參與實例1中描述之臨床試驗之病患的腫瘤樣本係由Q<sup>2</sup>溶液 (Morrisville, NC)分析以根據Ayers等人，IFN- $\gamma$ -related mRNA Profile Predicts Clinical Response to PD-1 Blockade, J Clin Invest. 2017;127(8):2930-2940來測定其艾爾斯免疫評分。使用RNA Access處理資料，且在log<sub>10</sub>轉換及求平均值之前進行FPKM歸一化。

【0202】對89個樣本進行分析。IFN- $\gamma$ 標籤及擴增免疫標籤之經計算標籤評分在分佈方面為單一模型的，且中值評分用於定義「高」及

「低」類別。圖8A展示艾爾斯之IFN- $\gamma$ 標籤在89個經測試樣本中之分佈。圖8B展示艾爾斯之擴增免疫標籤在89個經測試樣本中之分佈。

【0203】 依據在實例1中所描述之G1T28-04臨床試驗中得到的資料，使用一系列成對的兩組測試來測定預定免疫反應組內治療組之間的存活期及反應率。另外，分析單個治療組內不同免疫反應類別之間的存活期及反應率的差異檢驗。結果提供於表10及表11中。

**表10：IFN- $\gamma$ 標籤總存活期及無進展存活期**

	總存活期			PFS		
	第1組	第2組，第3組		第1組	第2組，第3組	
亞型	中值		p值	中值		p值
高	12.7667	NR	0.0194	5.7	11.267	0.0502
低	8.2667	15.6	0.0391	8.2667	8.8	0.6993
NR=未達成						

**表11：擴增免疫標籤總存活期及無進展存活期**

	總存活期			PFS		
	第1組	第2組，第3組		第1組	第2組，第3組	
亞型	中值		p值	中值		p值
高	12.7667	NR	0.0266	5.7	9.7333	0.0747
低	9.1	NR	0.0953	8.2667	9.4	0.7992
NR=未達成						

【0204】 生成卡本-麥爾曲線以觀測各組中之總存活期及無進展存活期(參見圖8C至圖8F及圖9A至圖9D)。如下劃分該等組：第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)，且

關於卡本-麥爾曲線，第4組(第2組+第3組)。

【0205】 如所展示，與未接受作為治療方案之部分之曲拉西利的具有「高」IFN- $\gamma$ 標籤評分及/或「高」擴增免疫標籤評分之患有TNBC的個體相比，接受作為治療方案之部分之曲拉西利的具有「高」IFN- $\gamma$ 標籤評分及/或「高」擴增免疫標籤評分之患有TNBC的個體顯著改善總存活期(分別為 $p=0.0194$ ； $p=0.036$ )。

【0206】

### 實例3：Thorsson等人的六類免疫分類分析

來自參與描述於實例1中之臨床試驗(Clinical trials.gov 標識符 NCT02978716)之病患的腫瘤樣本係由Q<sup>2</sup>溶液(Morrisville, NC)分析以判定其六類免疫分類，如Thorsson V等人「The Immune Landscape of Cancer.」Immunity, 第51卷, 第2期, 2018, 第812-830頁. 數位物件識別碼：10.1016/j.immuni.2018.03.023(以全文引用之方式併入本文中)中所描述。

【0207】 簡言之，實施六步程序以將Thorsson等人的分類應用於實例1中所描述之臨床試驗中固定的89個治療前三陰性乳癌樣本。在RNAseq資料採集之後，藉由調節資料源中之基因及樣本名稱來清理且均勻化資料。進行批量校正以便使得臨床試驗生成之資料與TCGA資料類似，以確保有效的分類。簡而言之，對所得TCGA表現資料中之樣本進行隨機減少取樣以更接近地反映臨床試驗資料內PAM50類之豐度(先前得到，參見實例1，表7)。log<sub>2</sub>轉換、上四分位數歸一化表述之每基因線性回歸模型用於評估臨床試驗資料中之批次效應。接著經由算術減法自臨床試驗樣本之表述移除此等經評估批次效應，從而產生朝向TCGA樣本之平

均偏移。

【0208】 PCA標繪圖用於檢驗此方法在調節資料集方面之適合性。在校正之前，臨床試驗樣本及TCGA樣本經由分離顯示明顯的批次效應。上文所論述之校正程序減少兩組樣本之間的分離，從而使得兩組表述資料類似。在批次校正之後，將所得資料輸入至吉布斯免疫群集套裝軟體 (Gibbs Immune Clustering software package) (可自以下獲得：<https://github.com/CRI-iAtlas/ImmuneSubtypeClassifier>) 中以根據Thorsson之六類免疫反應方案對臨床試驗樣本進行分類。將腳本及其必需品下載、安裝且在經批次校正之臨床試驗資料上運行。

【0209】 臨床試驗樣本中觀測到的類別分佈提供於表12中。

表12：六類免疫標籤

組	描述	樣本數目
C1	創傷癒合型：高增殖率、高血管生成基因表現、TH2偏向	27
C2	IFN- $\gamma$ 主導型：高M1/M2極化，強CD8及高TCR多樣性	54
C3	發炎型： 升高的Th17及Th1基因、低至中度增殖、低非整倍體及整體體細胞複本數改變。	4
C4	淋巴球耗盡型： 具有Th1抑制及高M2反應之顯著巨噬細胞標籤	3
C5	免疫學上安靜型： 由M2主導之低淋巴球反應、高巨噬細胞反應。	0
C6	TGF- $\beta$ 主導型： 具有高TGF- $\beta$ 及淋巴球性浸潤之混合性腫瘤亞群。	2

【0210】 無病患分類為免疫學上安靜型(C5)。此並不為出人意料，此係因為由Thorsson等人使用的用於乳癌之培訓樣本中無一者在原始手稿中分類為免疫學上安靜型。另外，由於C1及C2以外之類別的低發生率，決定排除針對C3相較於非C3、C4相較於非C4及C6相較於非C6之測試。

【0211】 依據在實例1中所描述之G1T28-04臨床試驗中得到的資

料，使用一系列成對的兩組測試來測定預定免疫反應組內治療組之間的存活期及反應率。另外，分析單個治療組內不同免疫反應類別之間的存活期及反應率的差異檢驗。結果提供於表13中。

**表13：六類免疫標籤總存活期及無進展存活期**

	總存活期			PFS		
	第1組	第2組，第3組		第1組	第2組，第3組	
亞型	中值		p值	中值		p值
C2 IFN- $\gamma$ 主導型	12.7667	NR	0.036	9.2	10.9	0.2713
C2非IFN- $\gamma$ 主導型	10.3	13.0667	0.1885	5.4	9.4	0.4587
NR=未達成						

**【0212】** 生成卡本-麥爾曲線以觀測各組中之總存活期及無進展存活期(參見圖10A至圖10D)。如下劃分該等組：第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)，及關於卡本-麥爾曲線，第4組(第2組+第3組)。

**【0213】** 如所展示，與未接受作為治療方案之部分之曲拉西利的患有分類為C2 IFN- $\gamma$  主導型之TNBC的個體相比，接受作為治療方案之部分之曲拉西利的患有分類為C2 IFN- $\gamma$  主導型之TNBC的個體顯著改善總存活期(p=0.036)。

**【0214】**

#### **實例4：PD-L1腫瘤狀態**

實例1中所描述之G1T28-04臨床試驗之病患腫瘤係基於評分為陰性或陽性之PD-L1表現在<1%或≥1%之總腫瘤面積分別含有PD-L1標記之免

疫細胞之情況下使用Ventana SP142分析來表徵。使用比例風險回歸評定PD-L1表現與抗腫瘤功效之相關性。如下劃分該等組：第1組(僅吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第1天及第8天)、第2組(吉西他濱+卡鉑+曲拉西利，在21天週期中之第1天及第8天)及第3組(吉西他濱+卡鉑，在21天週期中之第2天及第9天+曲拉西利，在第1天、第2天、第8天及第9天)。結果提供於表14中。

**表14：PD-L1陽性腫瘤狀態總存活期**

總存活期								
	PD-L1陽性				PD-L1陰性			
	第1組 (n=17)	第2組 (n=16)	第3組 (n=16)	第2組 + 第3組 (n=32)	第1組 (n=10)	第2組 (n=10)	第3組 (n=16)	第2組 + 第3組 (n=26)
經歷事件 之病患	14 (82.4%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)	14 (43.8%)	8 (80%)	4 (40%)	10 (62.5%)	14 (53.8%)
中值(KM, 月)	10.5	20.1	32.7	32.7	13.87	NR	17.77	17.77
95% CI中 值	6.27; 18.83	10.2; NR	15.27; NR	17.67; NR	12.57; NR	9.4; NR	12.87; NR	13.07; NR
p值 沃得測試 (Wald Test)		0.025	0.019	0.005		0.092	0.248	0.109
風險比		0.35	0.33	0.34		0.35	0.58	0.49
95% CI		0.14; 0.87	0.13; 0.84	0.16; 0.73		0.11; 1.18	0.23; 1.47	0.2; 1.17
NR =未達成								

**【0215】** 如上文所展示，接受曲拉西利之患有PD-L1陽性TNBC腫瘤之病患比未接受曲拉西利之患有PD-L1陽性TNBC腫瘤的病患具有統計學上顯著的總存活期(p=0.005)。

**【0216】**

**實例5：曲拉西利投藥增強T細胞擴增**

開始對患有未經治療之廣泛期小細胞肺癌之病患進行卡鉑、依託泊

昔及阿特珠單抗(含有或不含有曲拉西利)之2期研究(Clinicaltrials.gov標識符NCT03041311)。卡鉑包含21天誘導期及21天維持期。在開始維持期週期之前完成四個誘導期週期。

**【0217】** 在誘導期中，病患接受曲拉西利(240 mg/m<sup>2</sup>稀釋於250 mL D5W或氯化鈉溶液0.9%中)或安慰劑(250 mL D5W或氯化鈉溶液0.9%)，在各依託泊昔/卡鉑/阿特珠單抗(E/P/A)療法週期之21天週期之第1天至第3天每天一次IV投與(總共至多4個週期)。使用卡爾伏特公式(Calvert formula) [總卡鉑劑量(mg) = (目標AUC) × (GFR + 25)]計算卡鉑劑量，其中目標AUC = 5 (最大750 mg)在第1天歷經30分鐘IV投與，且在各21天週期之第1天、第2天及第3天每天歷經60分鐘IV投與100 mg/m<sup>2</sup>依託泊昔。在誘導期及維持期之各21天週期之第1天，以IV輸注形式投與於250 mL氯化鈉溶液0.9%中之阿特珠單抗(1200 mg)。在第一次投藥時，歷經60分鐘輸注阿特珠單抗，且若耐受，則歷經30分鐘遞送所有後續輸注。在完成投與化合物I或安慰劑、依託泊昔及卡鉑後，投與阿特珠單抗。

**【0218】** 對血液樣本中之TCRB位點進行分析以鑑別曲拉西利組與安慰劑組之間的免疫反應及免疫調節活性之生物標記。使用1-rxn TCRB分析對所有樣本進行定序。相較於基線，藉由在誘導之後及在開始維持之前來自病患之全血中之T細胞受體β序列之差異性豐度分析來測定擴增T細胞純系之數目。曲拉西利有反應者比安慰劑有反應者具有更多的選殖擴增(p = 0.01)，且比曲拉西利無反應者具有更多的選殖擴增(p = 0.006)，從而表明增加的選殖擴增為曲拉西利MOA及臨床反應之生物標記(圖11及圖12)。

**【0219】** 另外，接受曲拉西利之有反應者亦生成更多的新擴增純系

( $p=0.001$ ，圖13)，且驚人地，當與對治療有反應而無需接受曲拉西利之病患相比時，新擴增純系之分率相較於所有擴增純系顯著增加( $p=0.001$ ，圖14)。儘管新擴增T細胞純系相較於所有T細胞純系之低於及高於中值分率之病患的分層揭示周邊T細胞選殖擴增量更高之病患具有更長總存活期OS的趨勢不明顯(HR [95% CI] = 0.56， $P = 0.10$ )，亞群分析(曲拉西利相較於安慰劑)揭示高於新擴增純系分率中值之病患在接受曲拉西利時具有顯著更長的OS (HR = 0.34； $p = 0.04$ )，其中PFS之趨勢類似但不明顯。觀測到中值選殖擴增及中值新擴增純系分層之類似益處。與安慰劑不同，曲拉西利顯著增加新擴增純系之數目及分率，從而證實將曲拉西利添加至依託泊苷、卡鉑、阿特珠單抗治療方案中增強了T細胞介導之抗腫瘤反應。

**【0220】** 本說明書已參考本發明之實施例進行描述。然而，一般熟習此項技術者瞭解，可在不背離如以下申請專利範圍所闡述之本發明之範疇的情況下進行各種修改及變化。因此，本說明書應以說明性而非限制性意義來看待，且所有此類修改意欲包括在本發明之範疇內。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV、化合物V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造為患有癌症之人類病患延長無進展存活期或總存活期的藥劑，該用途包含：

(i) 判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境；

(ii) 判定化學療法方案是否能夠誘導免疫介導之反應，及

(iii) 若(i)及(ii)皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑；以及，

其中將總存活期或無進展存活期之延長與基於單獨投與該化學療法之該總存活期或無進展存活期進行比較。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括將癌症組織樣本與圖7中表徵之彼等癌症組織樣本進行比較。

### 【請求項3】

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括根據圖6評定該癌症。

### 【請求項4】

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，其係根據加隆免疫評分系統(Galon immunoscore system)進行。

**【請求項5】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有可用於引發有效免疫反應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類抗原。

**【請求項6】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有可用於引發有效免疫反應之足夠高含量的主要組織相容複合體II類抗原。

**【請求項7】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有可用於引發有效免疫反應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類及II類抗原。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之用途，其中該病患患有在免疫原性上分類為熱型免疫腫瘤之癌症。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之用途，其中該病患患有在免疫原性上分類為變異型-免疫抑制型腫瘤之癌症。

**【請求項10】**

如請求項1之用途，其中該病患患有癌症，該癌症為C2 IFN- $\gamma$ 主導型類之癌症。

**【請求項11】**

如請求項1之用途，其中該病患患有具有高IFN- $\gamma$ 標籤或高擴增免疫

標籤之癌症。

**【請求項12】**

如請求項1之用途，其中該病患患有為PD-L1陽性之癌症。

**【請求項13】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有足夠高程度之T細胞及細胞毒性T細胞浸潤。

**【請求項14】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定癌症是否具有免疫檢查點活化(計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、細胞毒性T淋巴球相關抗原4 (CTLA4))。

**【請求項15】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有T細胞免疫球蛋白黏蛋白受體3 (TIM3) 及淋巴球活化基因3 (LAG3)。

**【請求項16】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有受損的T細胞功能。

**【請求項17】**

如請求項1之用途，其中判定該癌症是否具有有利於免疫調節之周圍微環境，包括評定該癌症是否具有基因體不穩定性及是否存在預先存在之抗腫瘤免疫反應。

**【請求項18】**

如請求項1至17中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項19】**

如請求項1至17中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物II或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項20】**

如請求項1至17中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項21】**

如請求項1至17中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物IV或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項22】**

如請求項1至17中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物V或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項23】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約24小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項24】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約4小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項25】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約30分鐘或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項26】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的烷基化劑：環磷醯胺、曲貝替定(trabectedin)、替莫唑胺(temozolomide)、美法侖(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

**【請求項27】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的抗代謝物：甲胺喋呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitroxantrone)、吉西他濱(gemcitabine)及5-氟尿嘧啶(5-FU)。

**【請求項28】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的細胞毒性抗生素：博萊黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾比星(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及戊柔比星(valrubicin)。

**【請求項29】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的紫杉烷(taxane)：太平洋紫杉醇(paclitaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)及多西他賽(docetaxel)。

**【請求項30】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的拓撲異構酶抑制劑：拓撲異構酶、伊立替康(irinotecan)及依託泊苷(etoposide)。

**【請求項31】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為硼替佐米(bortezomib)。

**【請求項32】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的長春花生物鹼(vinca alkaloid)：長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)。

**【請求項33】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法選自由以下組成之群：絲裂黴素C (mitomycin C)、氟達拉濱(fludarabine)及胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)。

**【請求項34】**

如請求項1至22中任一項之用途，其中該化學療法為誘導免疫原性細胞死亡(ICD)之化學療法。

**【請求項35】**

如請求項1至34中任一項之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：三陰性乳癌、非小細胞肺癌、頭部及頸部鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma；cHL)、膀胱癌、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PBMCL)、尿道上皮癌、高微衛星不穩定性(MSI-H)實體腫瘤、錯配修復缺陷型(dMMR)實體腫瘤、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、食道之鱗狀細胞癌、宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、腎細胞癌、卵巢癌、肛管癌、結腸直腸癌及黑素瘤。

**【請求項36】**

如請求項1至35中任一項之用途，其中在投與該CDK4/6抑制劑時，

不向該病患投與免疫檢查點抑制劑。

**【請求項37】**

一種選自化合物I、化合物II、化合物III、化合物IV、化合物V之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於改善患有癌症之人類病患之無進展存活期或總存活期的藥劑，該用途包含：

(iv) 判定該癌症是否在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響；

(v) 判定該病患是否可投與能夠誘導免疫介導之反應之化學療法，  
及

(vi) 若(i)及(ii)皆為是，則投與有效量之選自化合物I、II、III、IV或V或其醫藥學上可接受之鹽的CDK 4/6抑制劑，其中在投與該化學療法之前或視情況在投與化學療法之前及與其同時投與該CDK4/6抑制劑；以及，

其中將總存活期或無進展存活期之改善與基於單獨投與該化學療法之該總存活期或無進展存活期進行比較。

**【請求項38】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有如根據圖6評定之有利於免疫調節的周圍微環境，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項39】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有如根據加隆免疫評分系統評定之有利於免疫調節的周圍微環境，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項40】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有可用於引發有效免疫反應之

足夠高含量的主要組織相容複合體I類抗原，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項41】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有可用於引發有效免疫反應之足夠高含量的主要組織相容複合體II類抗原，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項42】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有可用於引發有效免疫反應之足夠高含量的主要組織相容複合體I類及II類抗原，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項43】**

如請求項37至43中任一項之用途，其中該病患患有在免疫原性上分類為熱型免疫腫瘤之癌症。

**【請求項44】**

如請求項37至43中任一項之用途，其中該病患患有在免疫原性上分類為變異型-免疫抑制型腫瘤之癌症。

**【請求項45】**

如請求項37之用途，其中該病患患有癌症，該癌症為C2 IFN- $\gamma$ 主導型類之癌症。

**【請求項46】**

如請求項37之用途，其中該病患患有具有高IFN- $\gamma$ 標籤或高擴增免疫標籤之癌症。

**【請求項47】**

如請求項37之用途，其中該病患患有為PD-L1陽性之癌症。

**【請求項48】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有足夠高程度之T細胞及細胞毒性T細胞浸潤，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項49】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有選自計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)、細胞毒性T淋巴球相關抗原4 (CTLA4)之免疫檢查點活化，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項50】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有T細胞免疫球蛋白黏蛋白受體3 (TIM3)及淋巴球活化基因3 (LAG3)，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項51】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有受損的T細胞功能，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項52】**

如請求項37之用途，其中若該癌症具有基因體不穩定性及存在預先存在之抗腫瘤免疫反應，則該癌症在免疫原性上易受CDK 4/6抑制影響。

**【請求項53】**

如請求項37至52中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物I或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項54】**

如請求項37至52中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為

化合物II或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項55】**

如請求項37至52中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物III或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項56】**

如請求項37至52中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物IV或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項57】**

如請求項37至52中任一項之用途，其中所投與之該CDK4/6抑制劑為化合物V或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項58】**

如請求項37至57中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約24小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項59】**

如請求項37至57中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約4小時或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項60】**

如請求項37至57中任一項之用途，其中在投與該化學療法前約30分鐘或更短時間投與該CDK4/6抑制劑。

**【請求項61】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的烷基化劑：環磷醯胺、曲貝替定、替莫唑胺、美法侖、達卡巴嗪及奧沙利鉑。

**【請求項62】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的抗代謝物：甲胺喋呤、米托蒽醌、吉西他濱及5-氟尿嘧啶(5-FU)。

**【請求項63】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的細胞毒性抗生素：博萊黴素、多柔比星、道諾比星、表柔比星、伊達比星及戊柔比星。

**【請求項64】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的紫杉烷：太平洋紫杉醇、卡巴他賽及多西他賽。

**【請求項65】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的拓樸異構酶抑制劑：拓樸異構酶、伊立替康及依託泊苷。

**【請求項66】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為硼替佐米。

**【請求項67】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為選自由以下組成之群的長春花生物鹼：長春鹼、長春新鹼、長春地辛及長春瑞濱。

**【請求項68】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法選自由以下組成之群：絲裂黴素C、氟達拉濱及胞嘧啶阿拉伯糖苷。

**【請求項69】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該化學療法為誘導免疫原性細胞死亡(ICD)之化學療法。

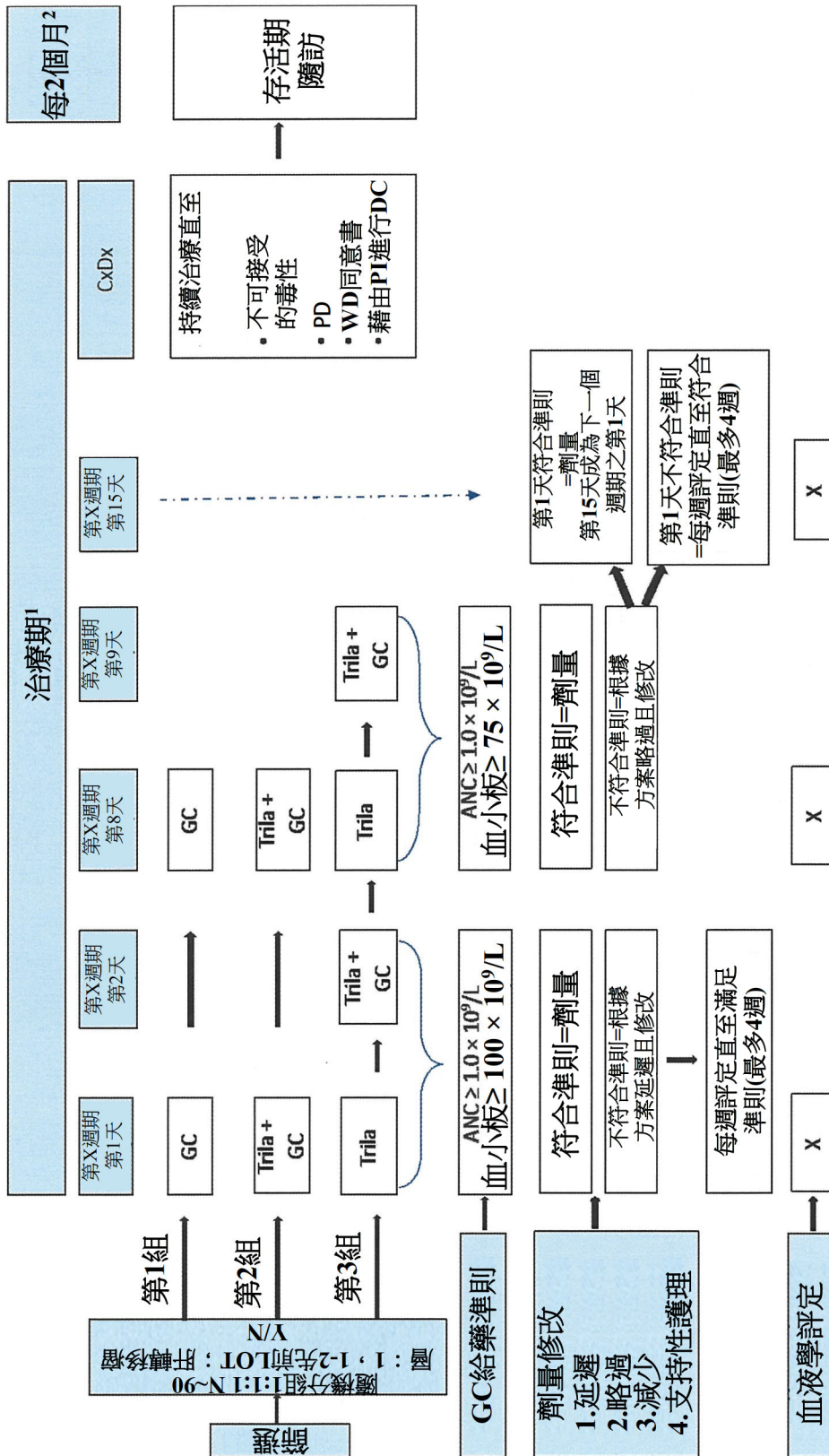
**【請求項70】**

如請求項37至60中任一項之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：三陰性乳癌、非小細胞肺癌、頭部及頸部鱗狀細胞癌、典型霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、膀胱癌、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(PBMCL)、尿道上皮癌、高微衛星不穩定性(MSI-H)實體腫瘤、錯配修復缺陷型(dMMR)實體腫瘤、胃或胃食道結合部(GEJ)腺癌、食道之鱗狀細胞癌、宮頸癌、肝細胞癌、梅克爾細胞癌、腎細胞癌、卵巢癌、肛管癌、結腸直腸癌及黑素瘤。

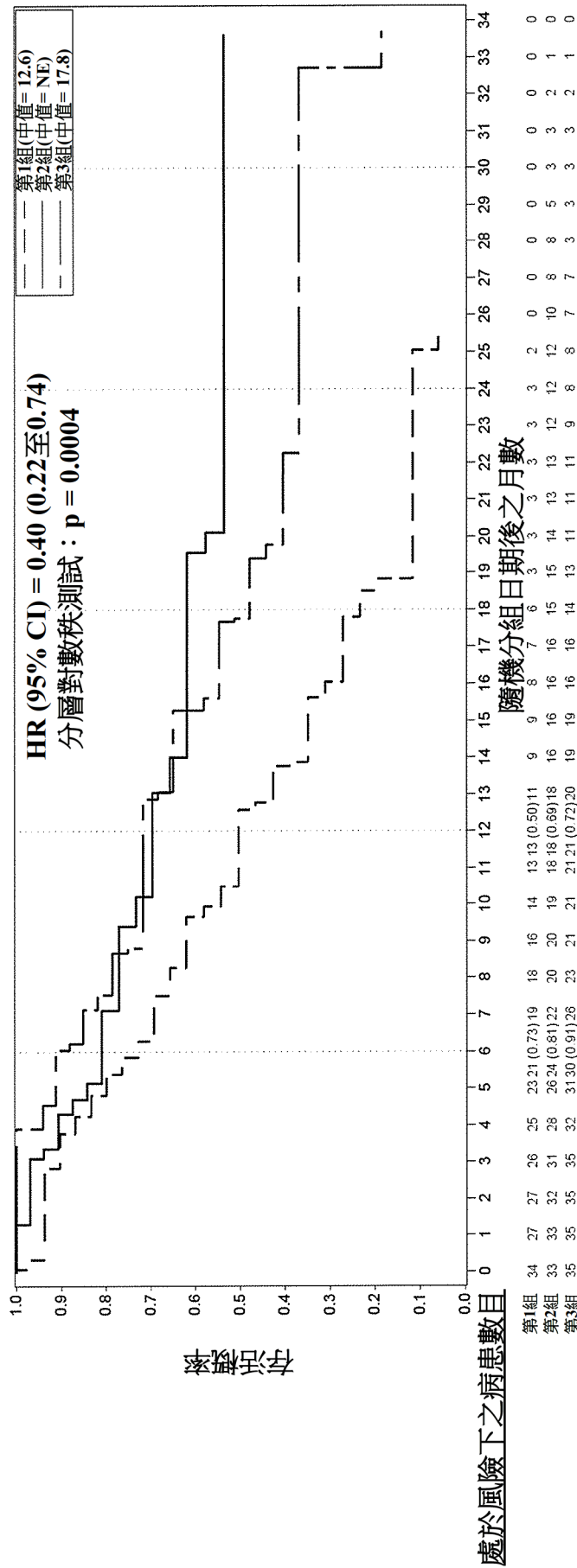
**【請求項71】**

如請求項37至70中任一項之用途，其中在投與該CDK4/6抑制劑時，不向該病患投與免疫檢查點抑制劑。

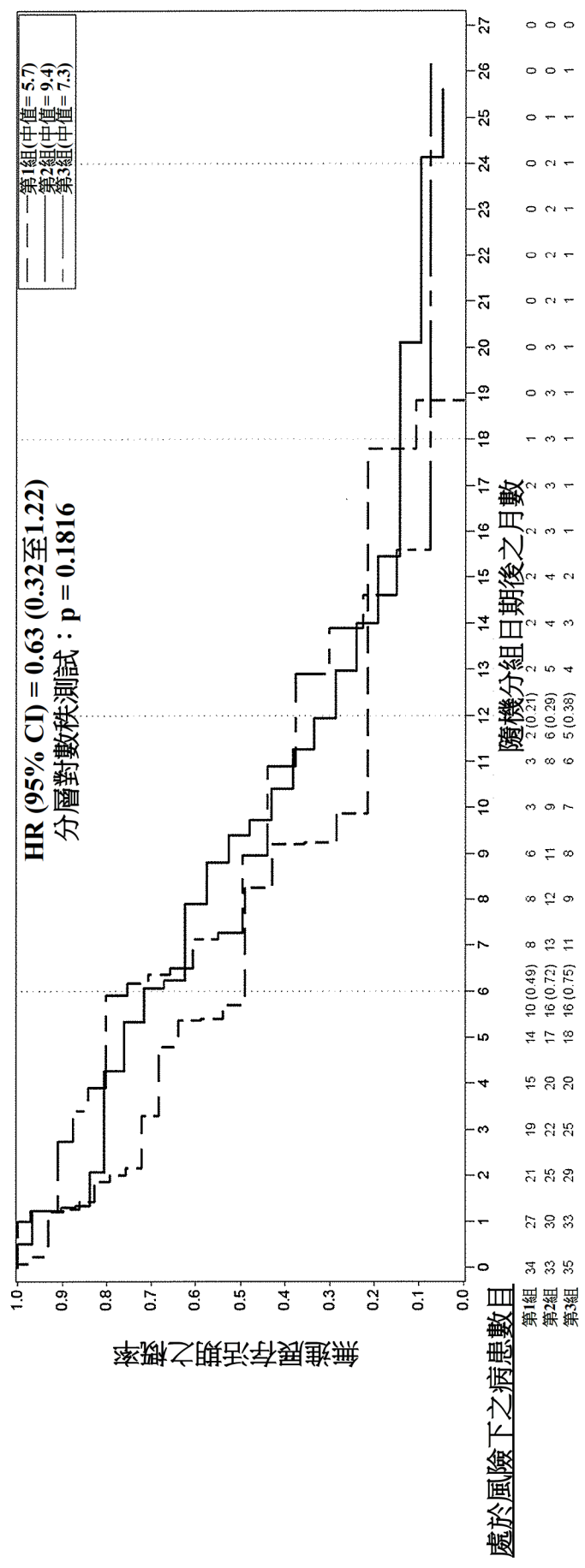
【發明圖式】



【圖1】

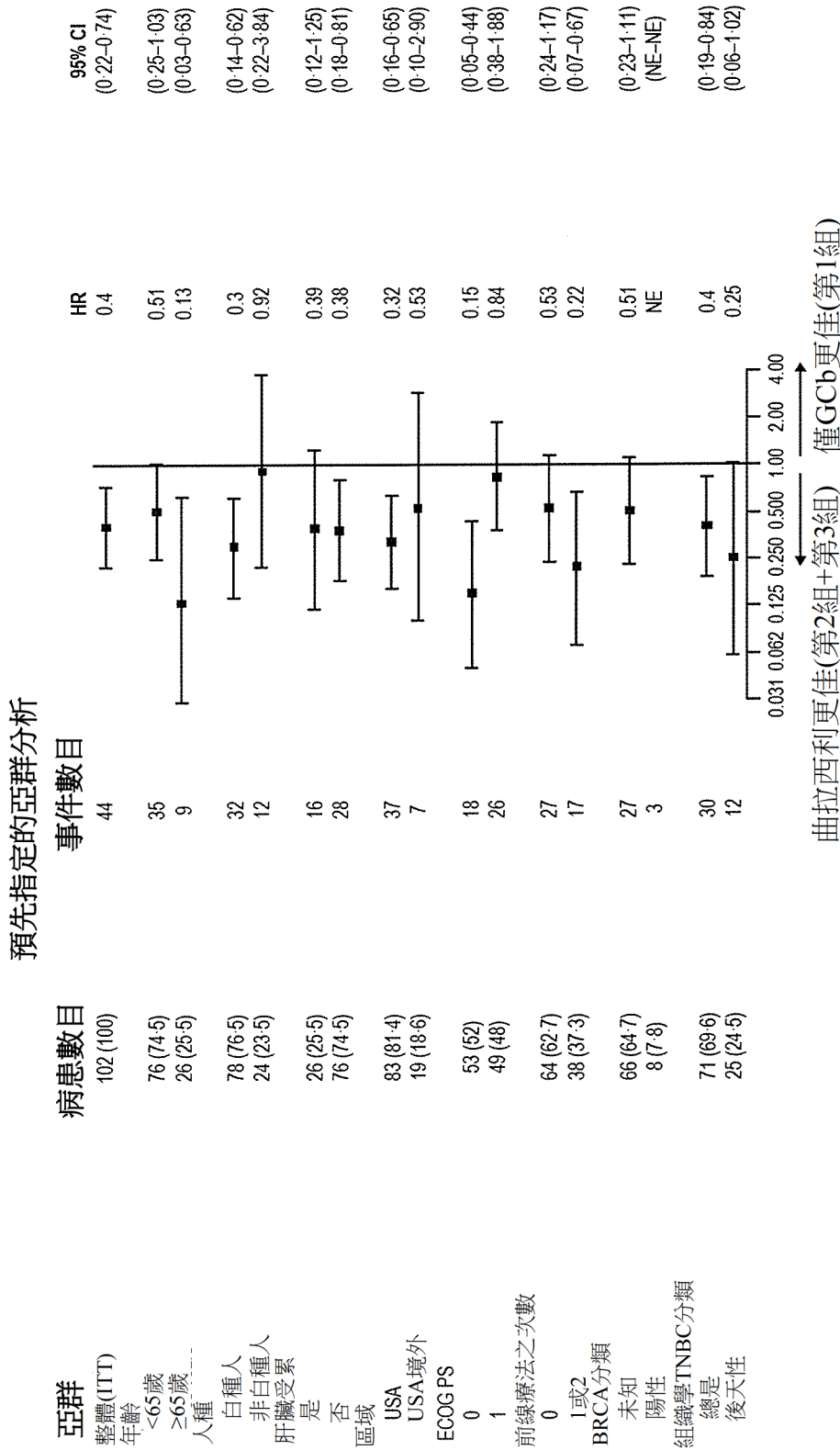


【圖2】

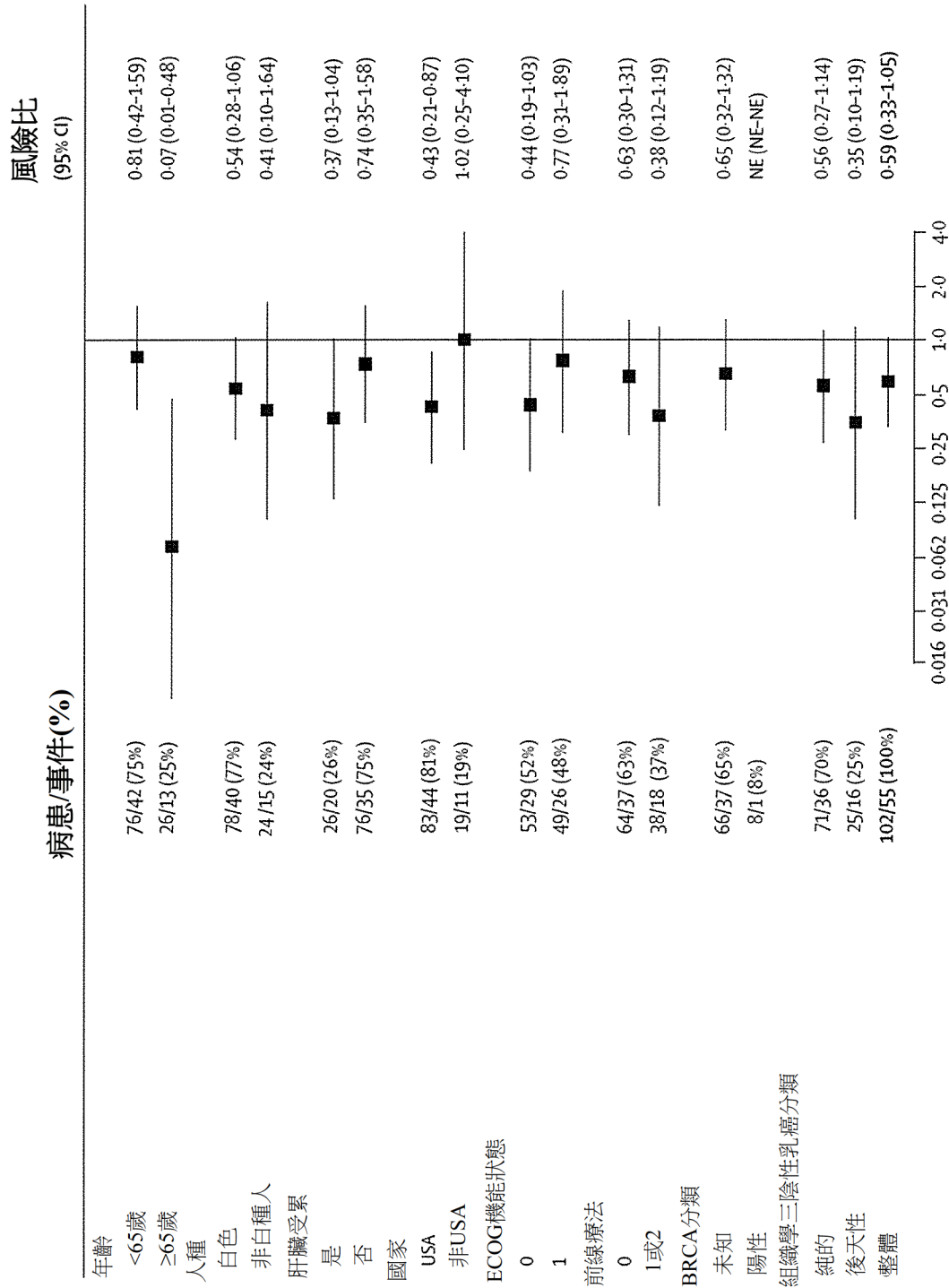


【圖3】

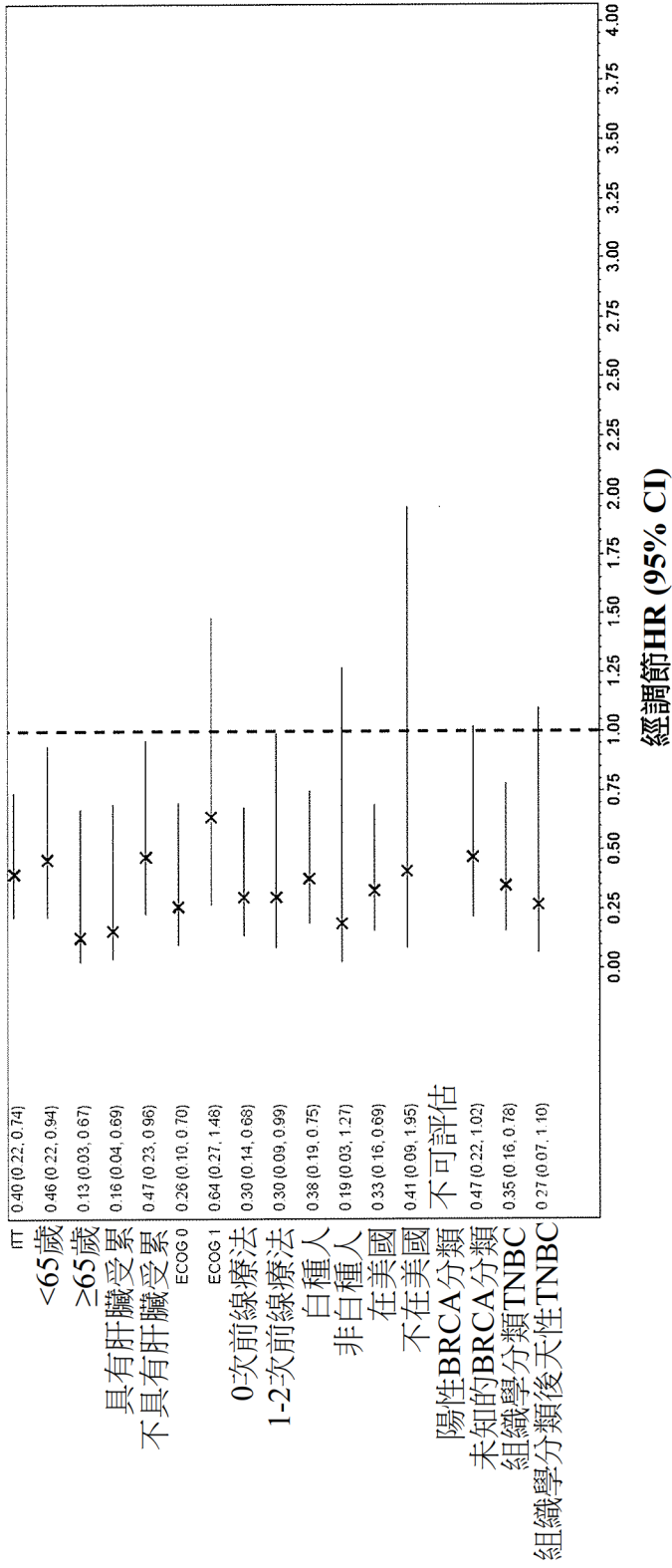
預先指定的亞群之總存活期(OS)



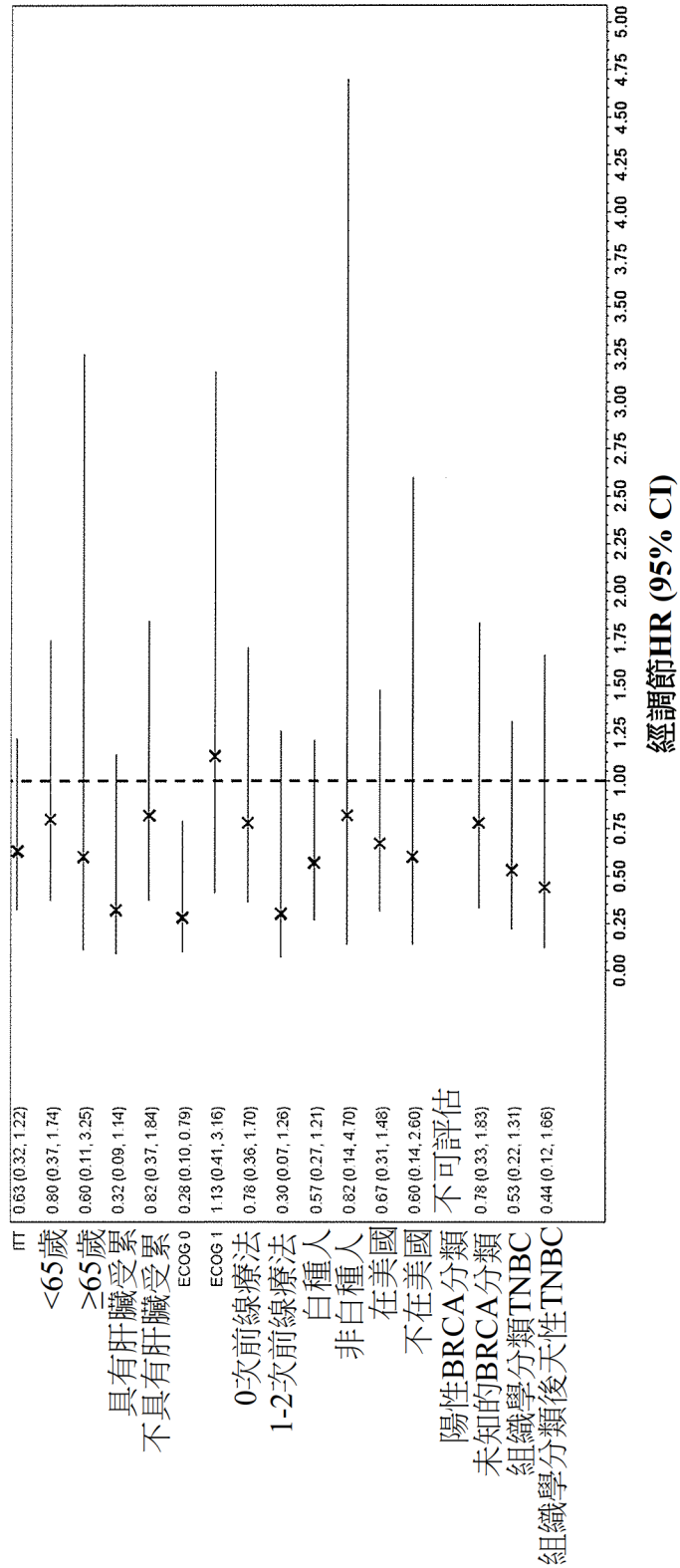
【圖4A】



【圖4B】

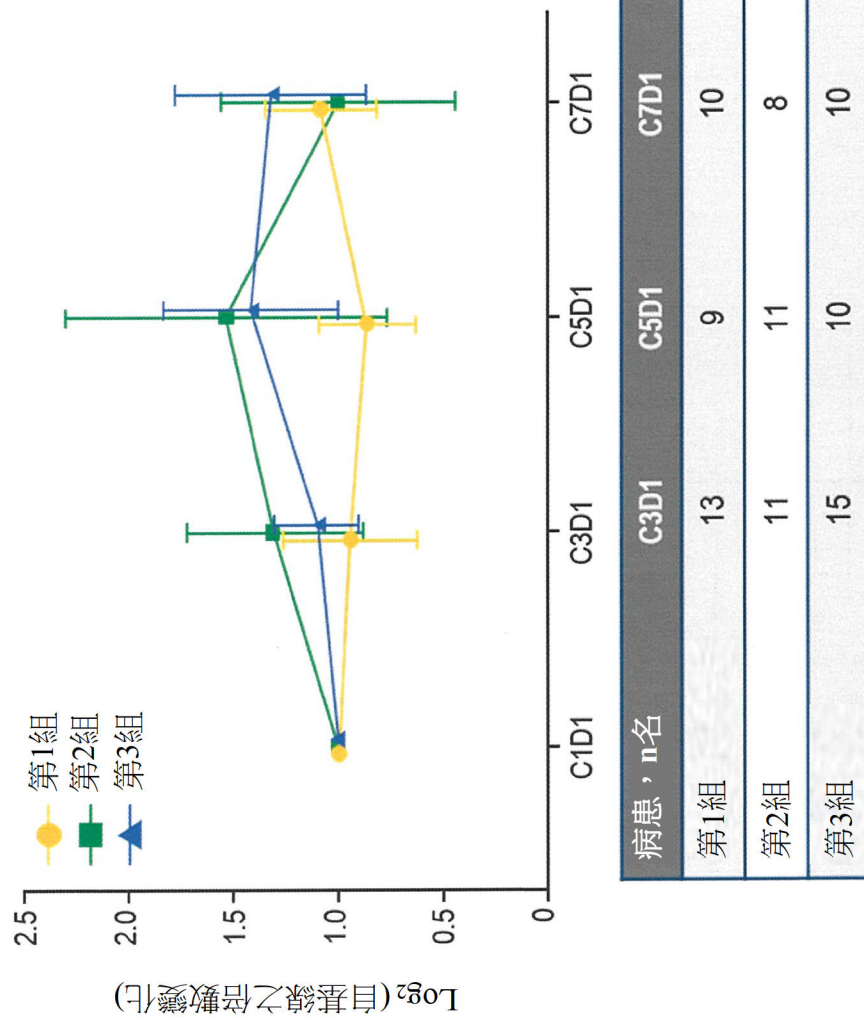


【圖4C】



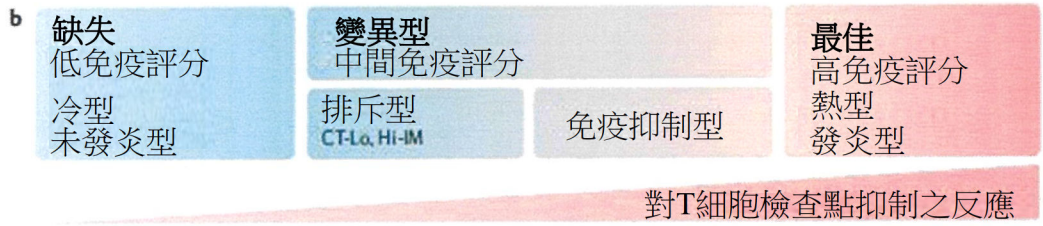
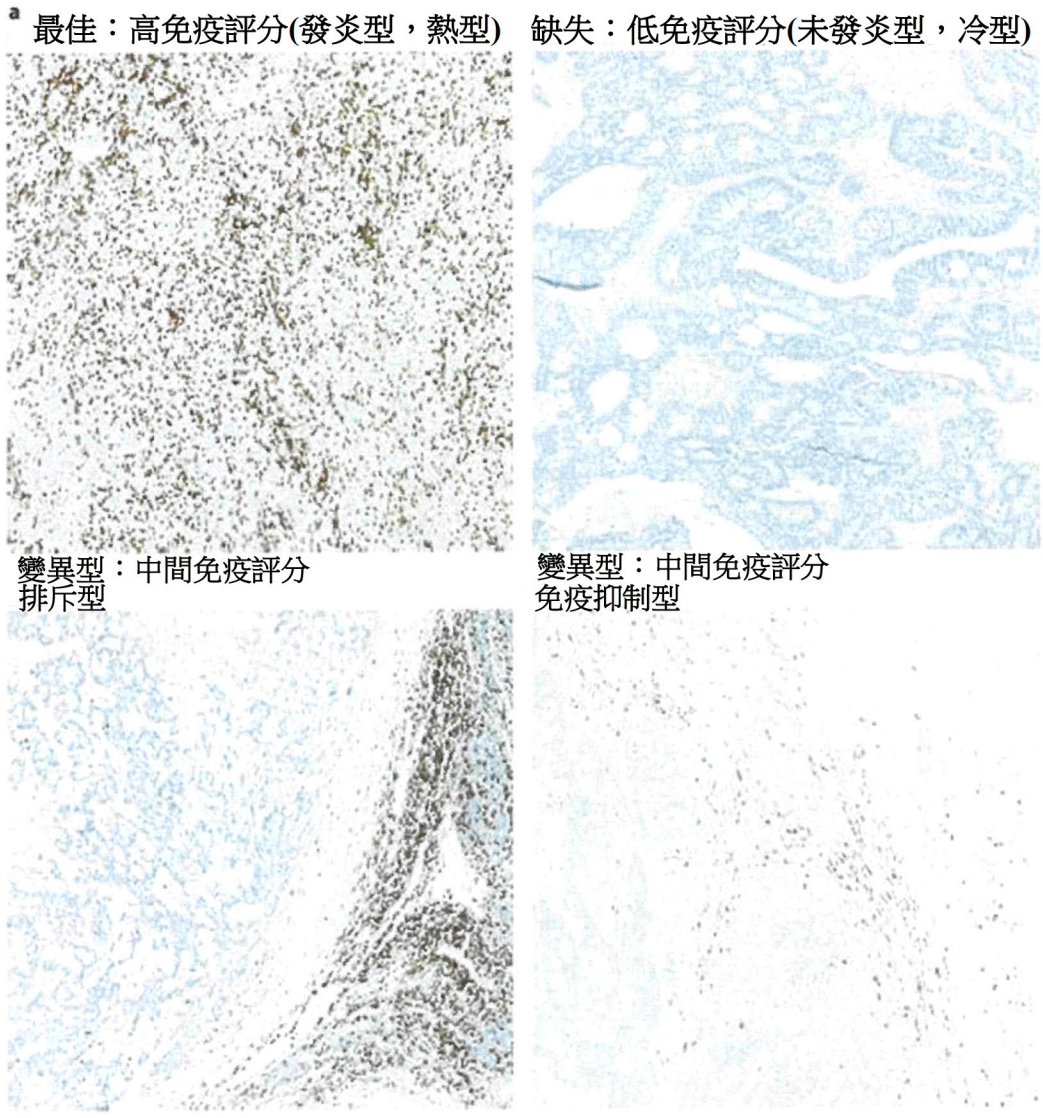
【圖4D】

產生IFN- $\gamma$  CD8+ T細胞% (IFN- $\gamma$ +IL-17A-[CD3+CD8+])

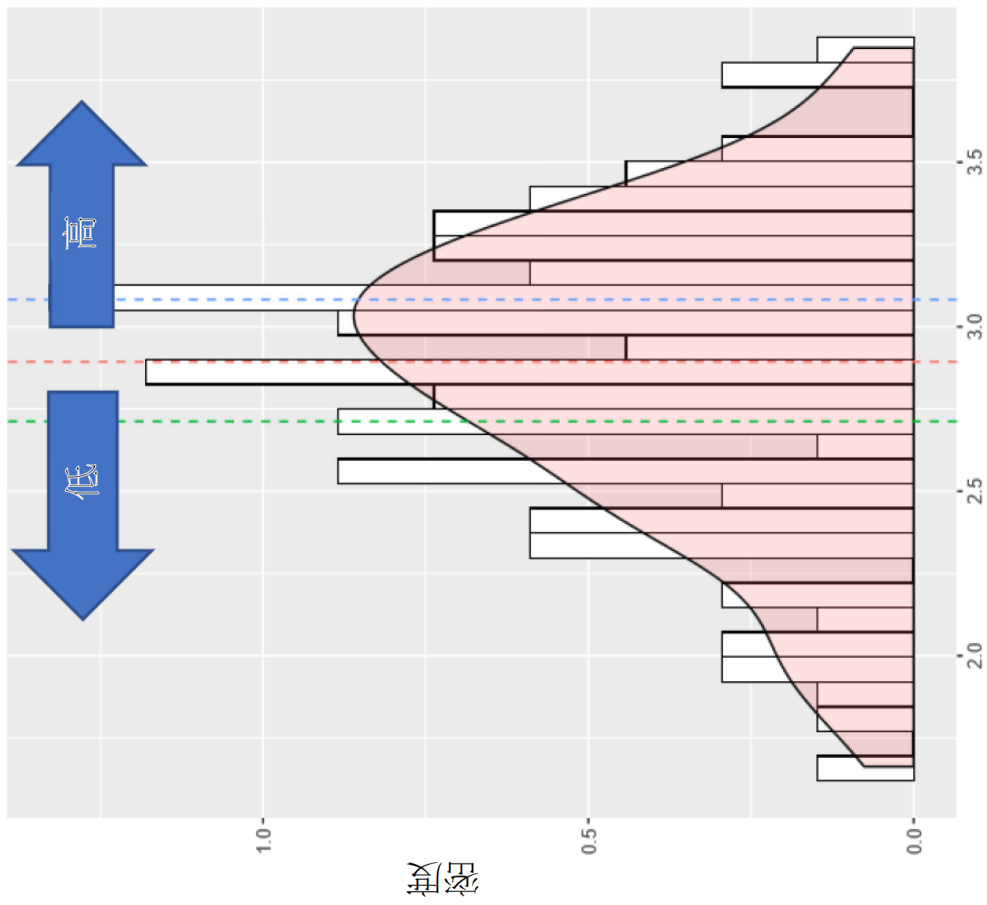


【圖5】

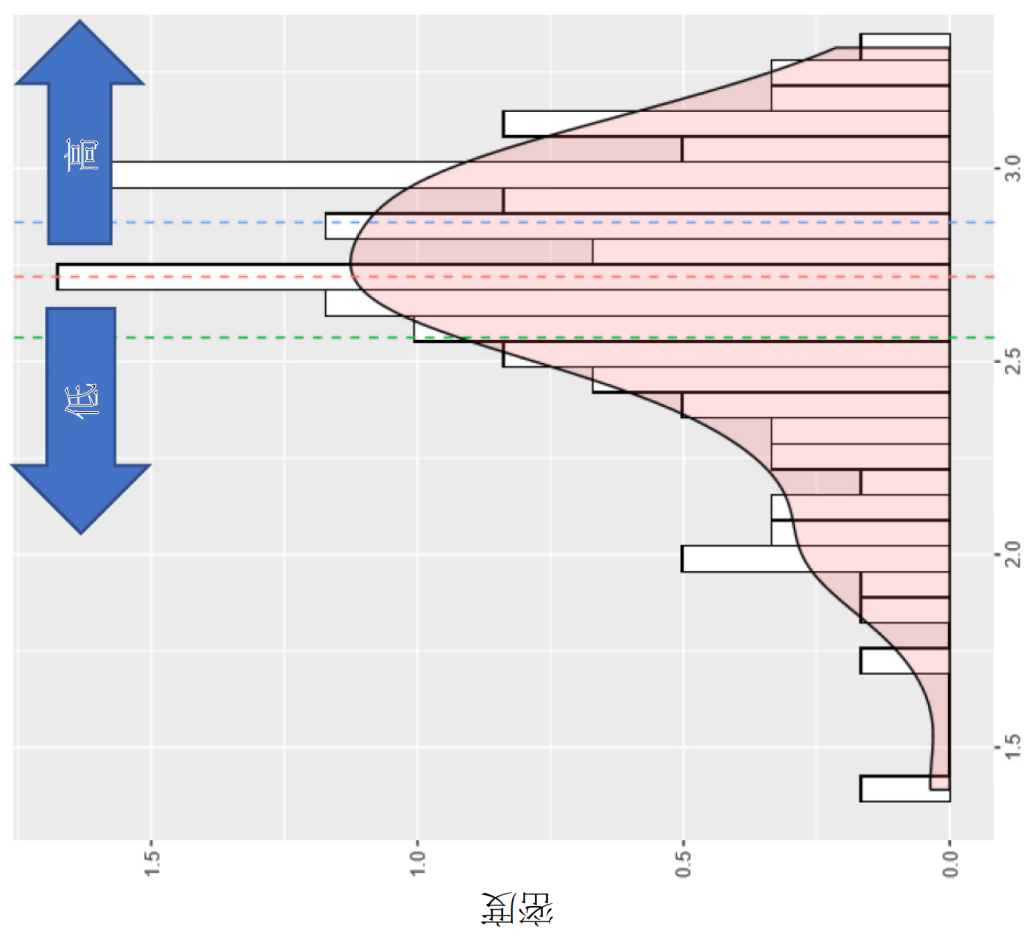




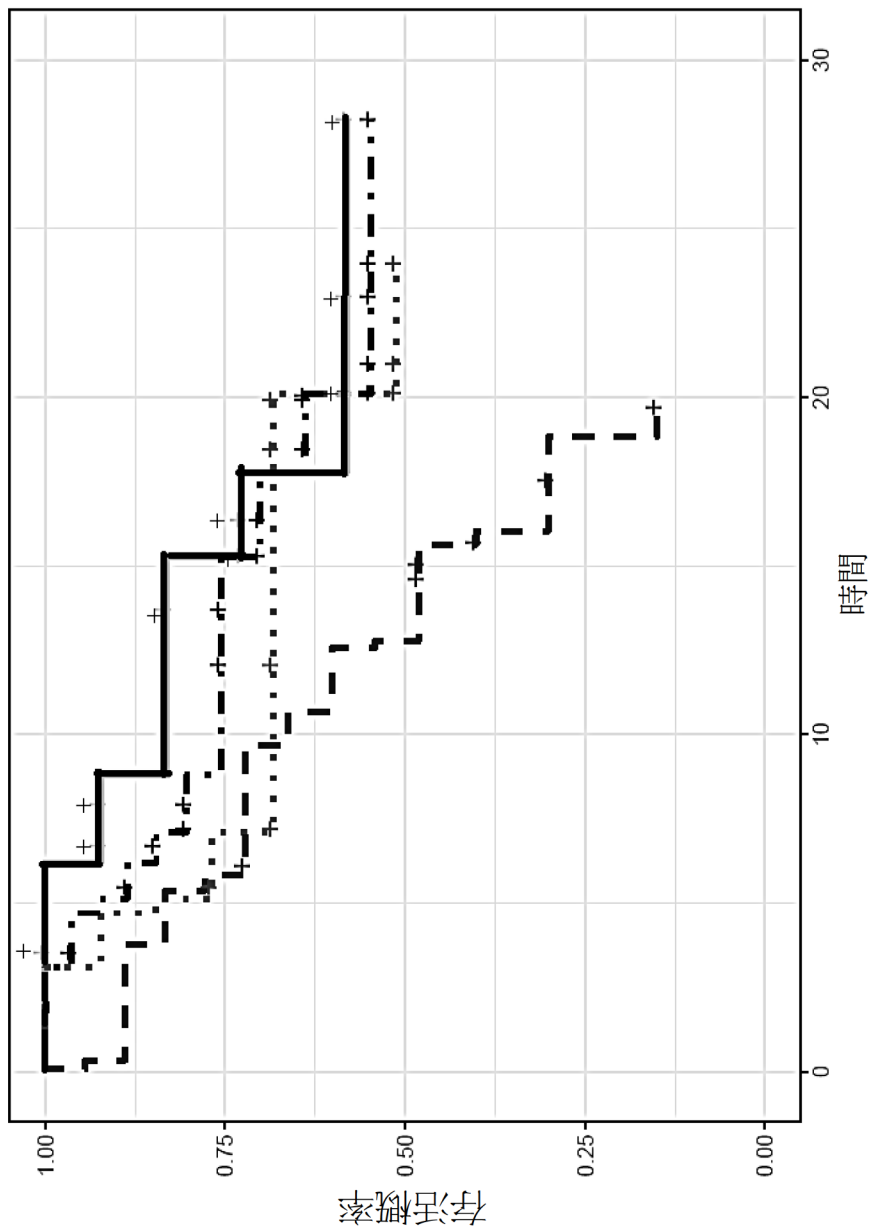
【圖7】



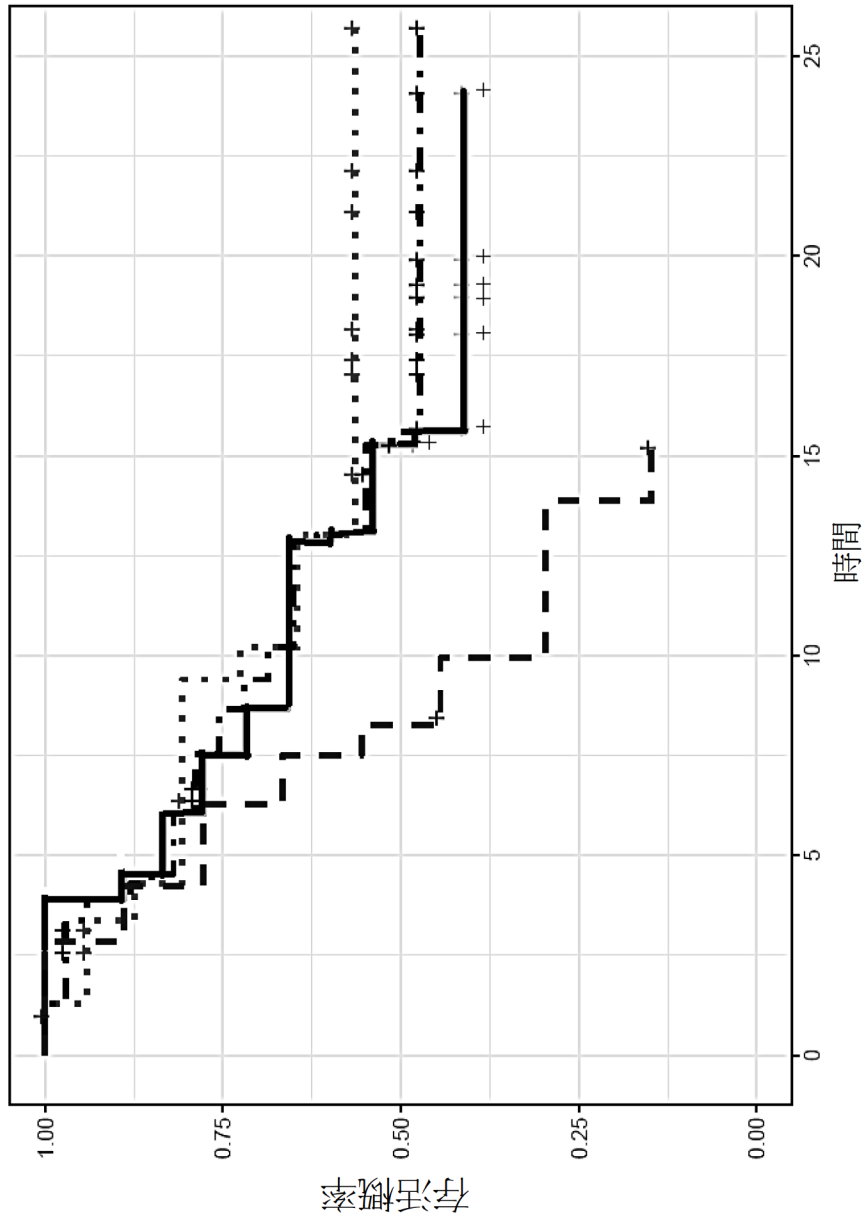
【圖8A】



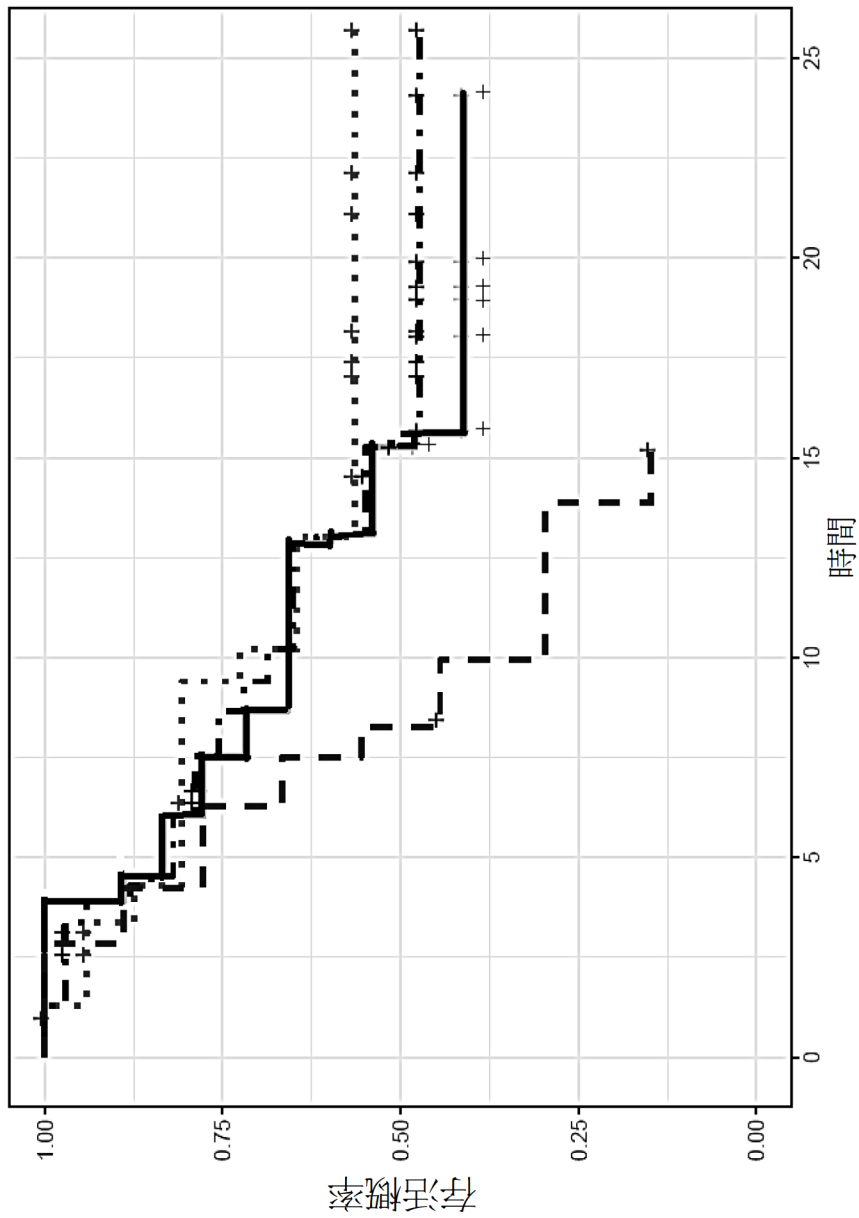
【圖8B】



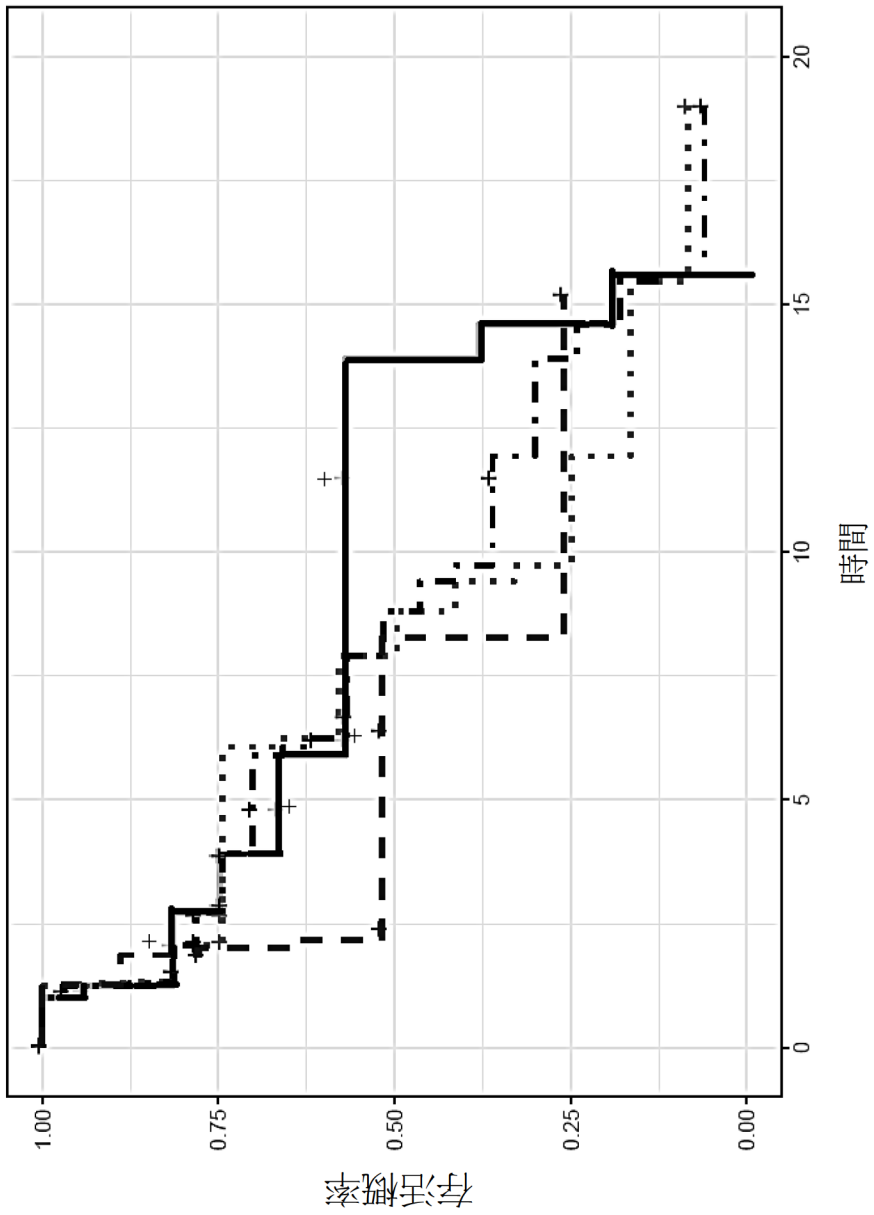
【圖8C】



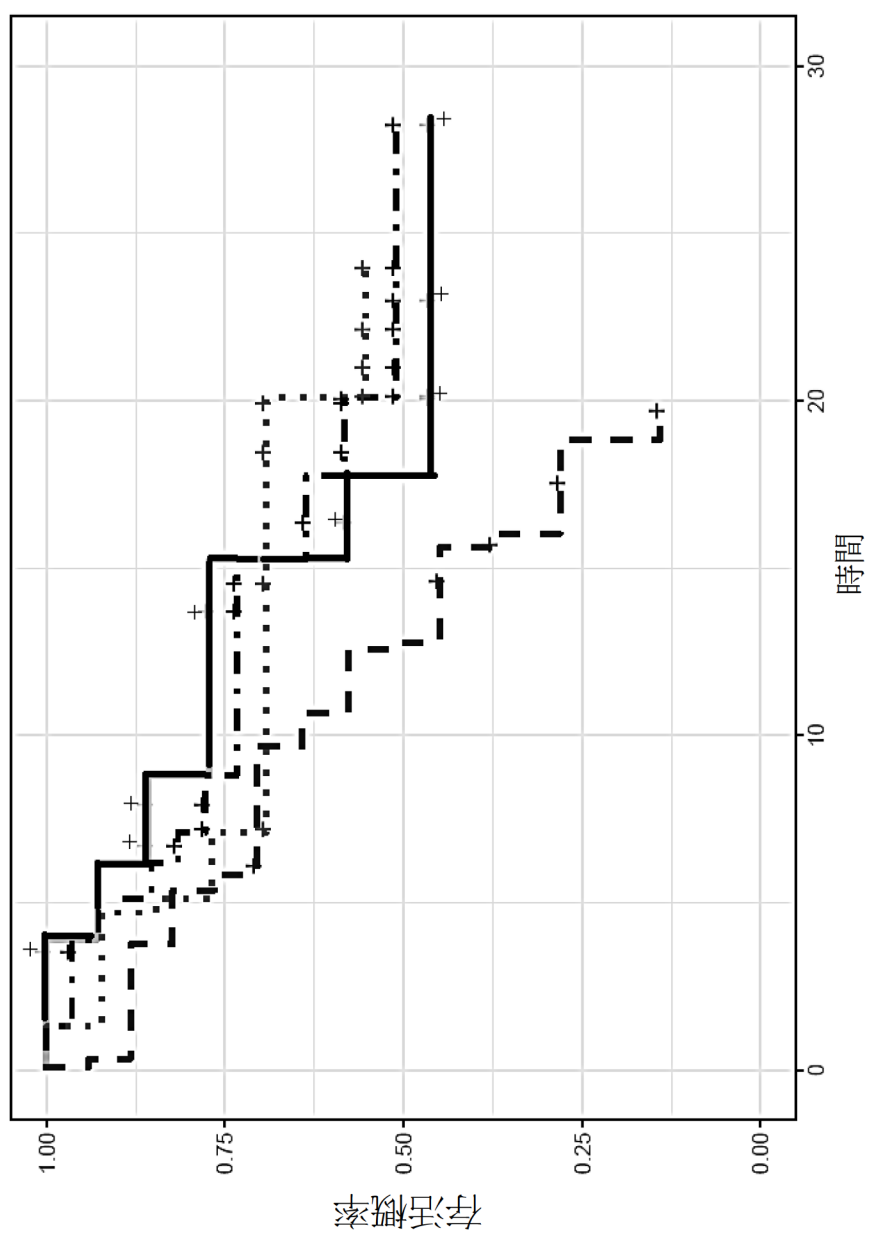
【圖8D】



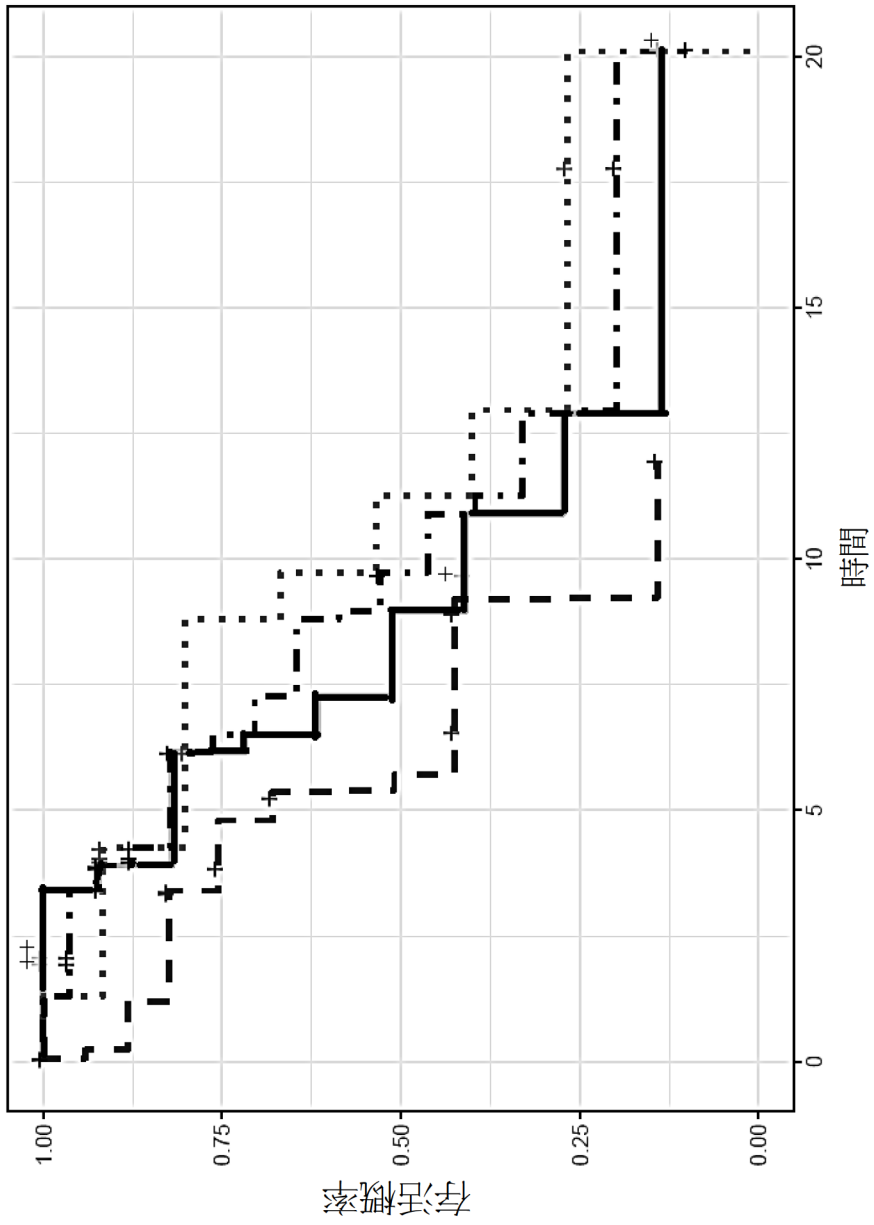
【圖8E】



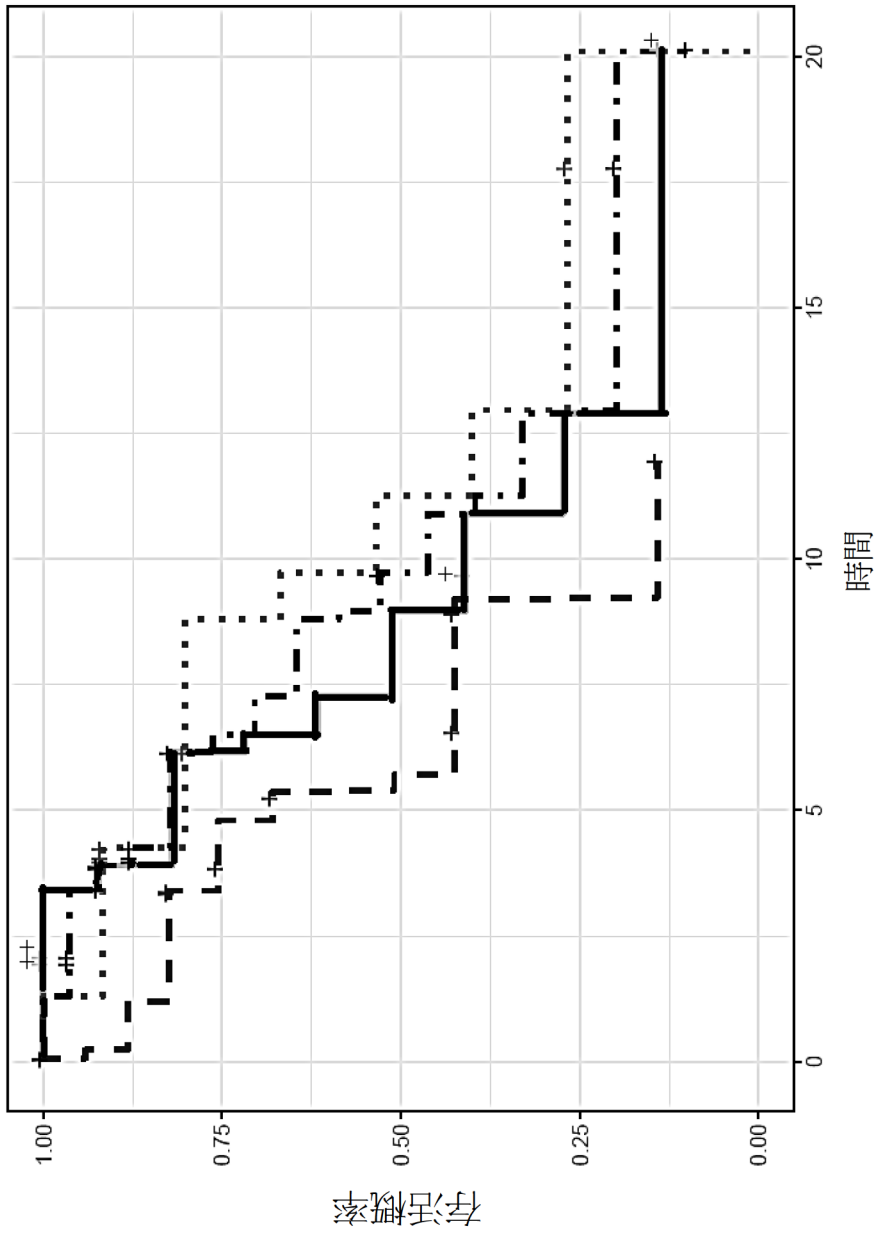
【圖8F】



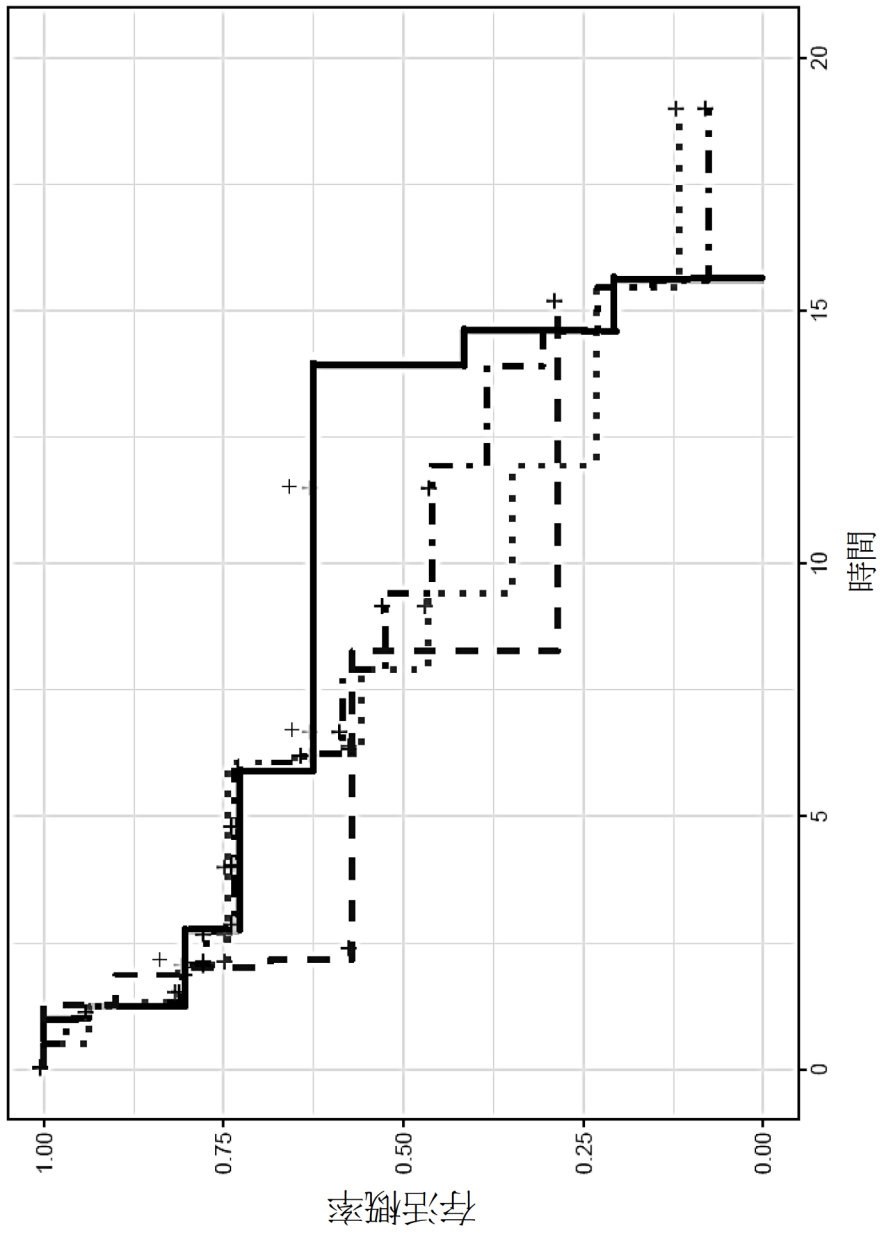
【圖9A】



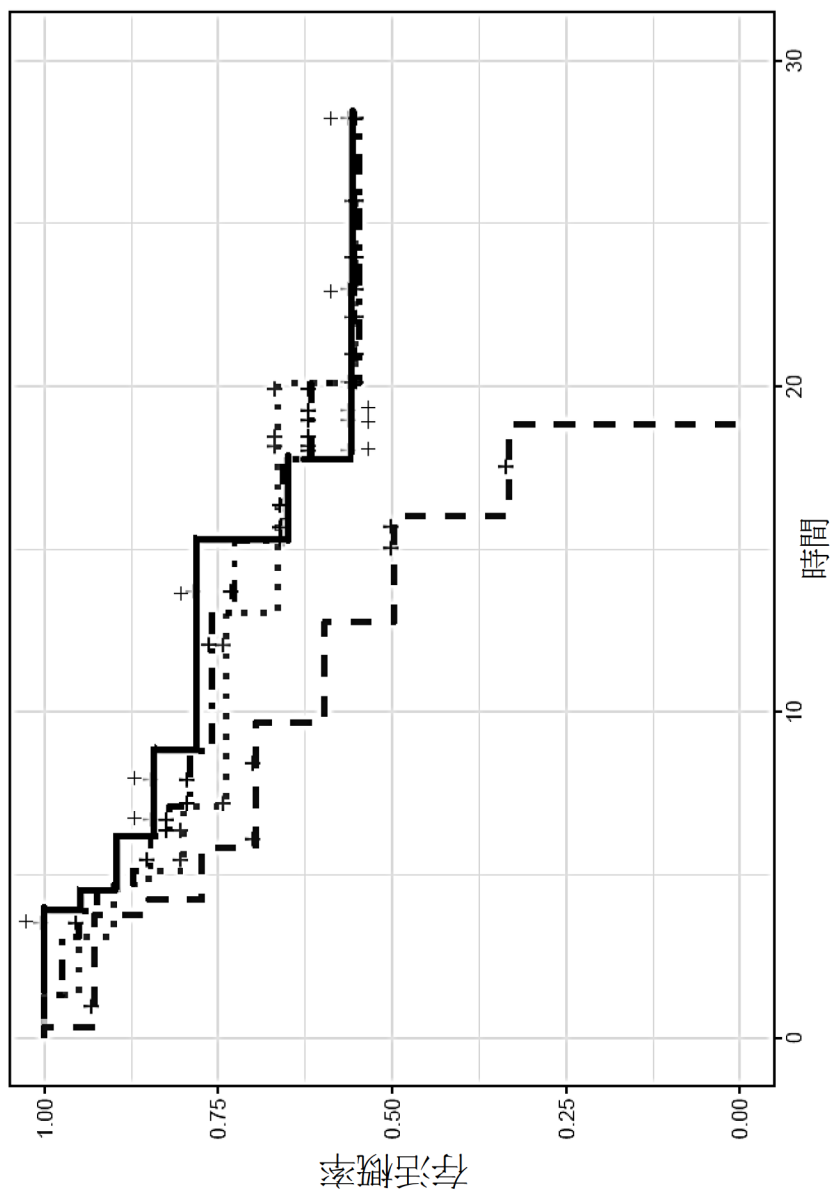
【圖9B】



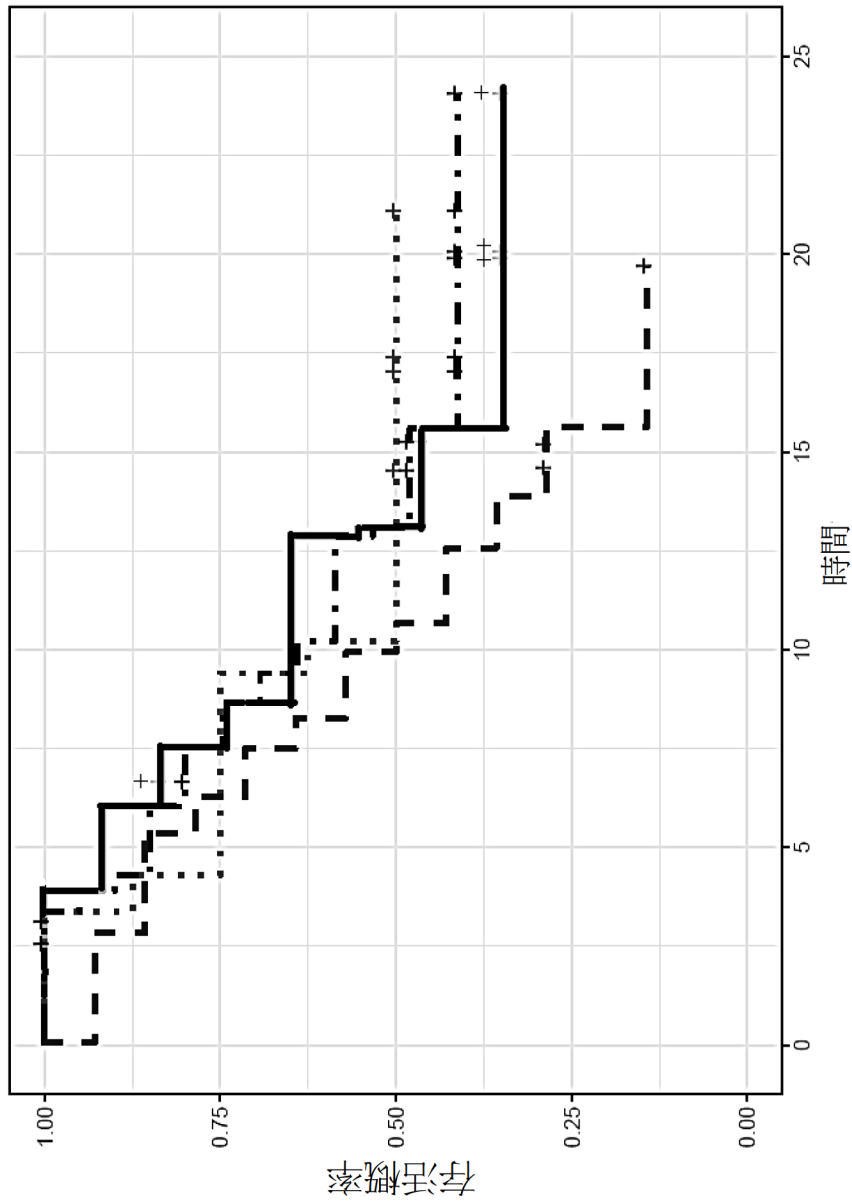
【圖9C】



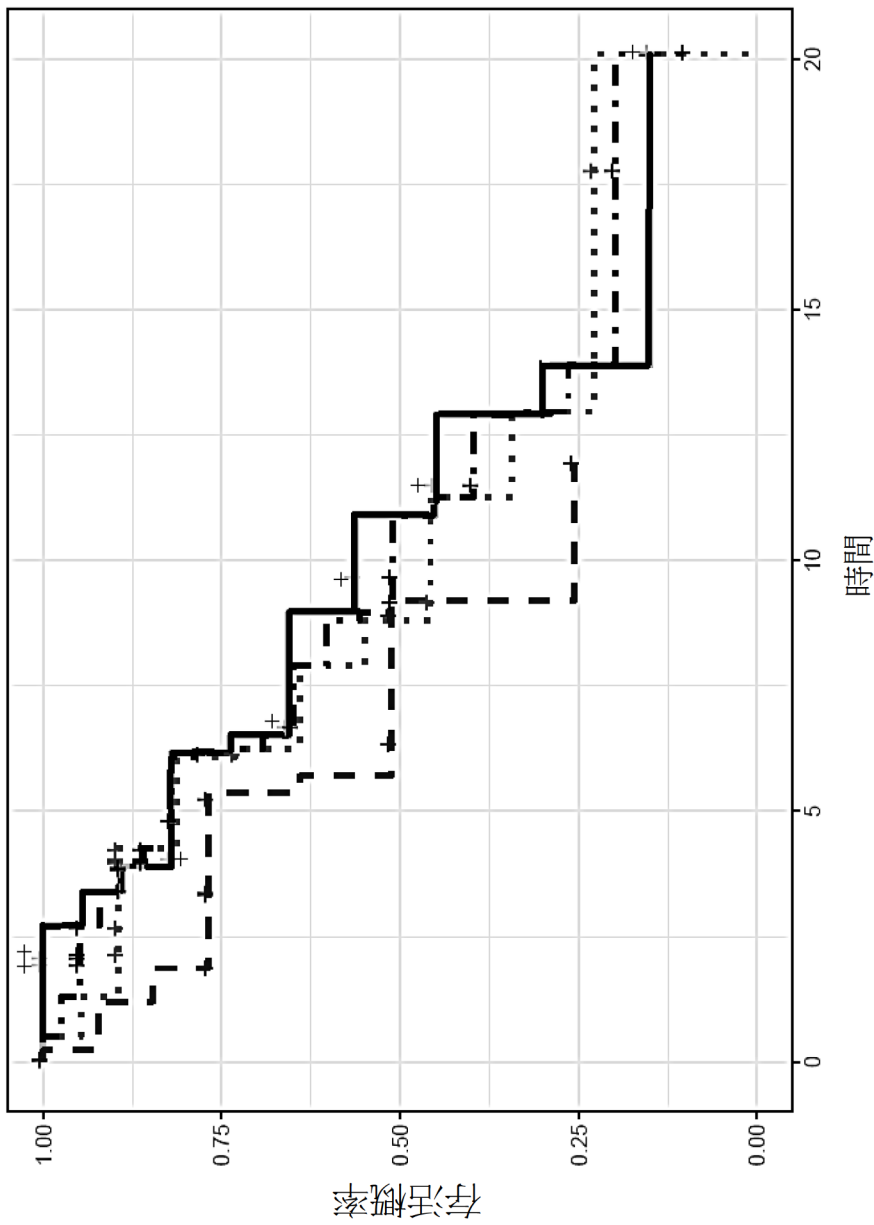
【圖9D】



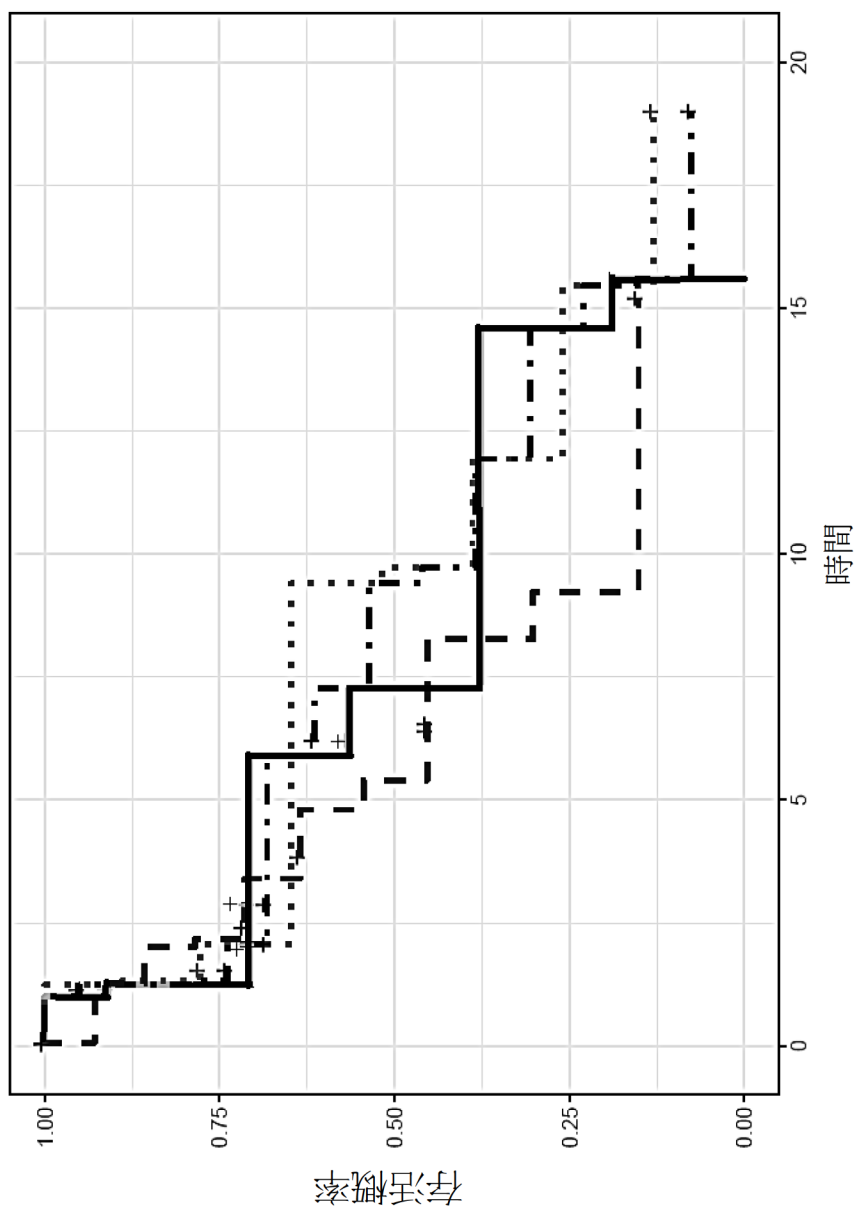
【圖10A】



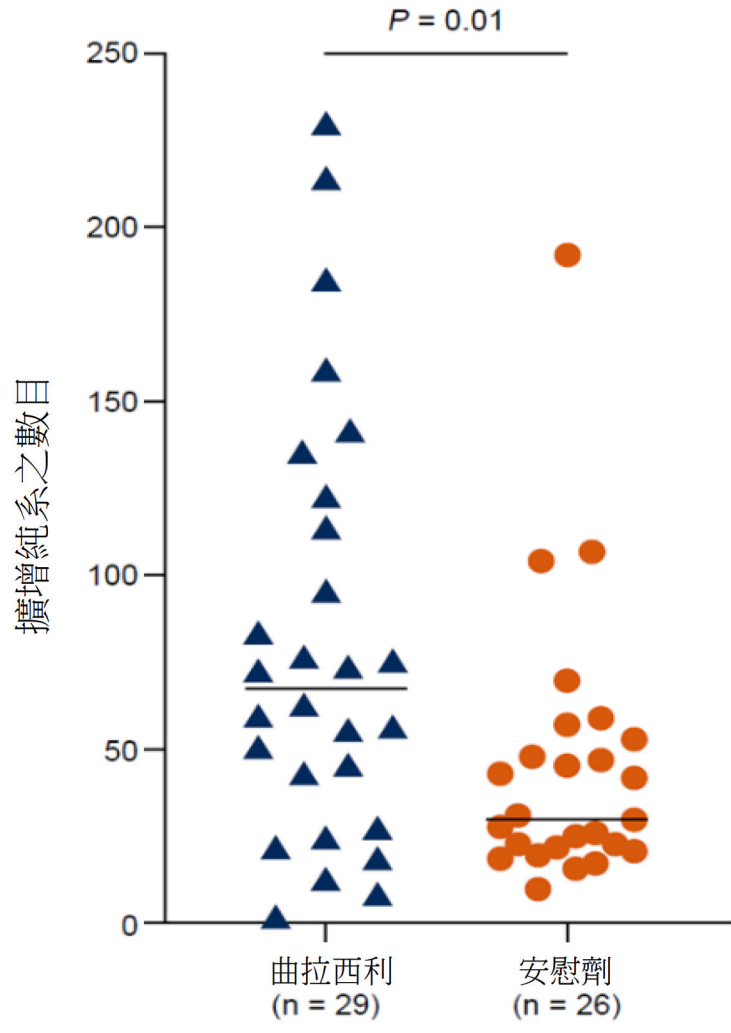
【圖10B】



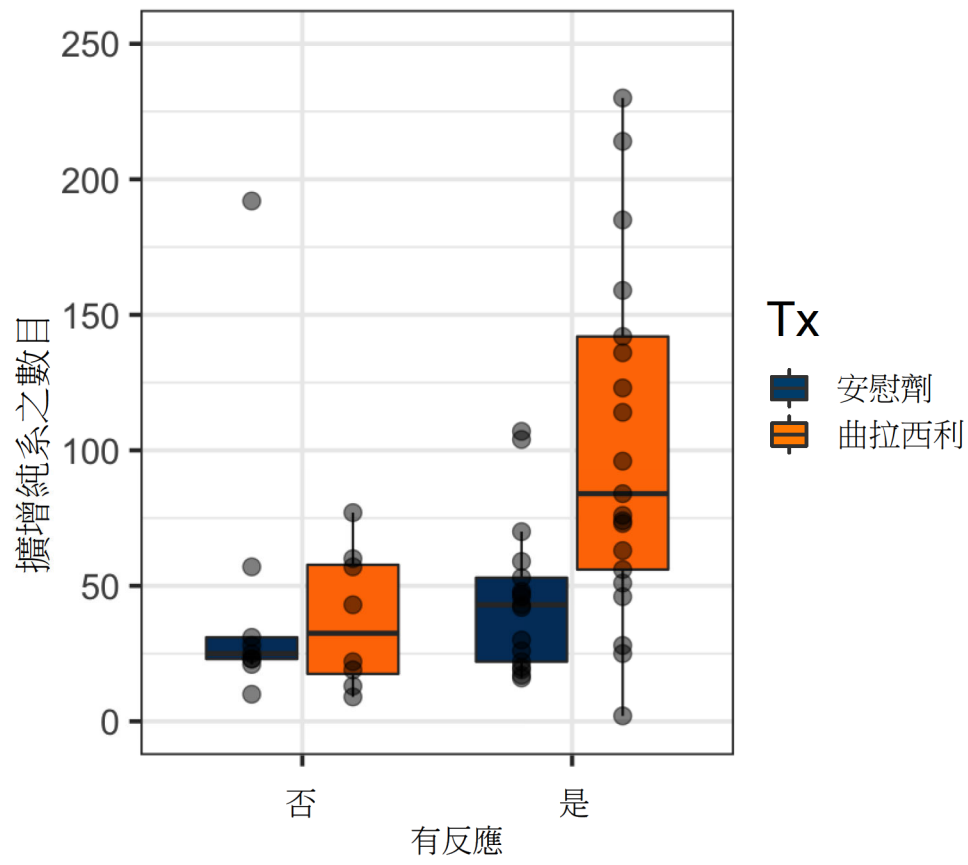
【圖10C】



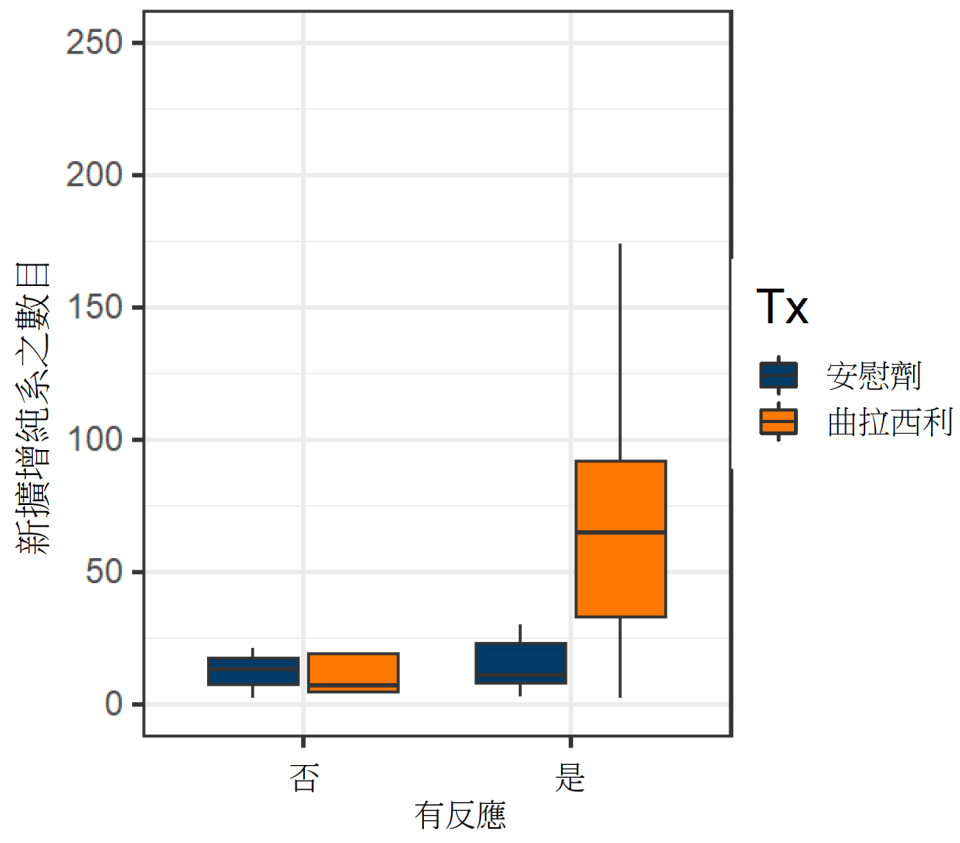
【圖10D】



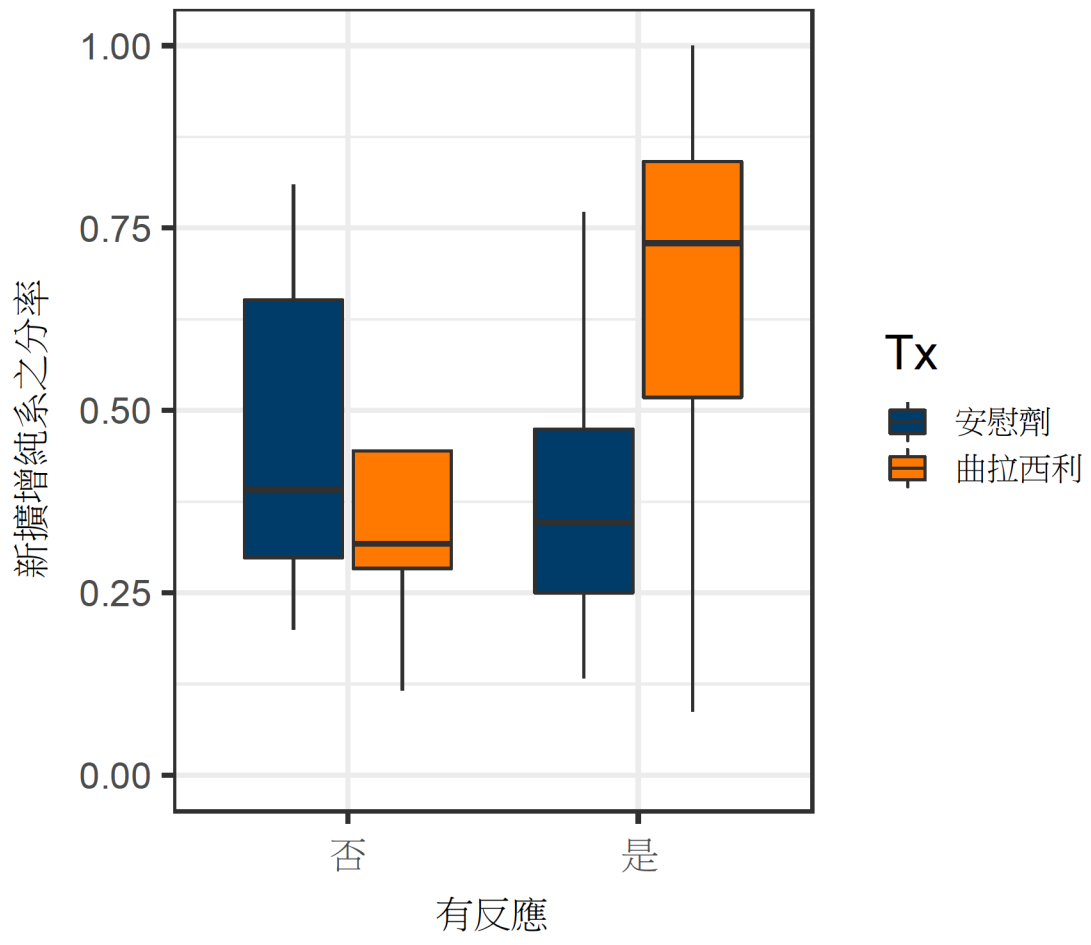
【圖11】



【圖12】



【圖13】



【圖14】