



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119345359 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 24

(21) 申请号 202411498667.9 A61K 9/08 (2006.01)  
(22) 申请日 2016.12.19 A61K 47/02 (2006.01)  
(30) 优先权数据 A61P 13/10 (2006.01)  
1522309.2 2015.12.17 GB A61P 35/00 (2006.01)  
(62) 分案原申请数据  
201680079674.2 2016.12.19  
(71) 申请人 光治疗ASA公司  
地址 挪威奥斯陆  
(72) 发明人 K·赫斯特达尔  
(74) 专利代理机构 北京信诺创成知识产权代理  
有限公司 11728  
专利代理师 王宇 尹吉伟  
(51) Int.Cl.  
A61K 41/00 (2020.01)  
A61K 39/395 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称  
用于膀胱癌的新辅助疗法

(57) 摘要  
本发明涉及用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者中膀胱癌的新辅助疗法以及实施这种新辅助疗法的方法。具体地,本发明涉及包括5-ALA己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐的组合物,用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,该疗法包括将所述组合物滴注入所述患者的膀胱中并使所述膀胱内部暴露于光。

1. 一种组合物,包括5-ALA己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐,用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,所述疗法包括将所述组合物滴注入所述患者的膀胱中并使所述膀胱内部暴露于光。

2. 根据权利要求1所述的使用的组合物,其中,所述膀胱癌是肌层浸润性膀胱癌 (MIBC)。

3. 根据权利要求1所述的使用的组合物,其中,所述膀胱癌是非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC)。

4. 根据权利要求3所述的使用的组合物,其中,所述膀胱癌是具有高演进风险的NMIBC。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括HAL的药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求5所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括HAL的盐酸盐。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括所述组合物总重量的0.1至5重量%范围内的HAL,或当量浓度的HAL的药学上可接受的盐。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物是半固体组合物或液体组合物。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物是包括液体载体,优选水、水溶液或水性缓冲液,优选磷酸盐缓冲液的液体组合物。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物是包括在水性磷酸盐缓冲液中的浓度为0.2%的5-ALA己酯盐酸盐的液体组合物,所述水性磷酸盐缓冲液包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物通过导管滴注入所述膀胱中,并在所述膀胱中停留约20分钟至约3小时。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,从将所述组合物滴注入所述膀胱到开始将所述膀胱的所述内部暴露于光允许至少经过1小时。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述膀胱的所述内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。

14. 根据权利要求13所述的使用的组合物,其中,所述膀胱的所述内部暴露于白光,随后暴露于蓝光。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述新辅助疗法和所述膀胱切除术之间的时间为0至6周。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述新辅助疗法在其他新辅助疗法之前、同时或之后进行。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的使用的组合物,其中,所述组合物还包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。

18. 根据权利要求17所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括抗PD-L1抗体。

19. 根据权利要求17所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括抗PD-1抗体。

20. 根据权利要求17所述的使用的组合物,其中,所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。

## 用于膀胱癌的新辅助疗法

[0001] 本申请是申请号为201680079674.2、申请日为2016年12月19日、发明名称为“用于膀胱癌的新辅助疗法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者中膀胱癌的新辅助疗法以及实施这种新辅助疗法的方法。

[0003] 膀胱癌是全球第九大常见癌症诊断,每年新增病例超过33万例,并且每年死亡超过13万。在任何时候,有270万人有泌尿膀胱癌病史。

[0004] 膀胱癌的诊断最终取决于膀胱的膀胱镜检查(膀胱镜检查)和切除组织的组织学评估。一般来说,膀胱镜检查最初在诊室进行,使用灵活的仪器。在膀胱癌的初始诊断时,70%的病例被诊断为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),并且大约30%被诊断为肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。

[0005] 如果在膀胱镜检查中已经检测到膀胱肿瘤,患者将接受经尿道切除术(TUR),即通过尿道使膀胱可视化并切除肿瘤和病灶的程序。在NMIBC的情况下,这种切除将完全除去肿瘤,而在MIBC的情况下,这种切除是姑息性的。除了肿瘤切除之外,还进行TUR,以便病理学家能够对切除的肿瘤/肿瘤活检进行正确的组织学诊断。

[0006] 对于MIBC患者,标准治疗是根治性膀胱切除术,即切除膀胱和邻近器官,即男性的前列腺和精囊,以及女性的子宫和附件。它还包括局部淋巴结的切割。对于演进风险高的NMIBC患者,即多发性复发性高级别肿瘤,高级别T1肿瘤或高级别肿瘤并发原位癌(CIS)的患者,也主张膀胱切除术。此外,对于接受卡介苗(BCG)免疫疗法但此治疗已经失败的NMIBC患者,主张膀胱切除术。

[0007] 尽管作为MIBC治疗的黄金标准,并且在某些类型的NMIBC患者中主张,但根治性膀胱切除术仅在约50%的患者中提供5年生存。为了改善这些不令人满意的结果,自20世纪80年代以来,一直在探索新辅助疗法的使用,即主要治疗膀胱切除术以前/之前的疗法。

[0008] 新辅助放射疗法已经使用,但这样的放射疗法后肿瘤的分级降低大约需要4-6周。而且,局部晚期膀胱癌患者中超过90天的程序延迟已经显示导致膀胱外疾病的显着增加(81对52%)。根据欧洲现行的关于MIBC的指南,并不推荐新辅助放射疗法,因为没有数据支持可手术的MIBC的新辅助放射疗法增加生存率。

[0009] 新辅助化学疗法有许多优点,包括在微转移疾病的负担预期较低时,在最早的时间点进行化学疗法;膀胱切除术前化学疗法的耐受性预期比膀胱切除术后的更好;以及假设微转移疾病患者可能对新辅助疗法有反应,并因此显示主要由阴性淋巴结状态和阴性程序切缘决定的良好病理状态。新辅助含顺铂化学疗法已显示出显着改善了生存率(5年生存率绝对的提高5%)。然而,如上所述,对于化疗不敏感的患者,延迟性膀胱切除术可能会影响结果,一般来说,术前贫血和神经病变在膀胱切除术前接受新辅助化学疗法的患者中更常见。目前欧洲关于MIBC的指南指出“...新辅助化学疗法在患者选择、程序技术的当前发展和当前的化学疗法组合方面有其局限性。”因此,排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助疗法还有改进的空间。

[0010] 因此,我们建议排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者接受新辅助疗法,包括向所述

患者的膀胱中滴注入包括5-ALA己酯 (HAL) 或其药学上可接受的盐的组合物,并将所述膀胱内部暴露于光。

[0011] 在膀胱癌治疗中,将包括HAL或其药学上可接受的盐的组合物滴注入患者膀胱中并使所述膀胱内部暴露于蓝光可用于改善膀胱镜检查 and/或TUR期间膀胱癌的可视化。作为标准程序,使用白光进行膀胱镜检查 and TUR。然而,由于白光的使用可导致错过存在但不可见的病灶,因此光动力诊断 (PDD) 经常用于这种程序。PDD涉及将光敏剂或其前体 (即“光敏化剂”) 给药至目标区域。光敏剂或其前体被吸收到细胞中,其中光敏剂的前体被转化成活性光敏剂。当目标区域暴露于合适波长的光时,光敏剂被激发,并且当弛豫到其基态时,荧光发生。

[0012] 5-ALA己酯 (六氨基乙酰丙酸酯, HAL) 及其盐就是这样的光敏化剂。HAL优选穿透快速增殖的细胞,例如肿瘤细胞,在那里它被转化成卟啉,其是光敏剂和荧光化合物。在随后的蓝光照射下,卟啉发出红光,从而能够特异性和精确地使肿瘤可视化。Hexvix® (PhotocureASA,挪威和Ipsen SA,法国) 是一种市售批准的药物,包括HAL,并用于膀胱镜检查 and TUR手术中的PDD。

[0013] 在NMIBC患者中,HAL引导的膀胱镜检查和TUR已经改善了乳头状肿瘤和扁平原位癌 (CIS) 病灶的检测,后者单独用白光难以检测。在NMIBC患者中,与单独白光TUR相比,HAL引导的膀胱癌TUR还已经降低了此类手术后的残留肿瘤率,并已经导致更优的无复发生存 (RFS) 率和延长的RFS间隔 (见Rink M等人, EurUrol 4 (64), 2013, 624)。现有的欧洲NMIBC指南和几个专家组的共识声明建议在NMIBC治疗的各种环境中使用HAL引导的TUR,并且有些甚至建议在初始TUR时在所有NMIBC患者中使用它 (见Witjes JA等人, Eur Urol 1 (66), 2014, 863)。

[0014] 同样在MIBC患者中,HAL引导的TUR影响无复发生存率:在268例进行膀胱切除术的连续患者中,回顾性调查了在膀胱切除术前患者是否经历了HAL引导的TUR,或者TUR是否仅在白光下进行。Kaplan-Meier分析用于评估无复发生存率 (RFS) 和总体生存率 (OS)。3年RFS在HAL引导的TUR患者中为69.8%,而在仅白光TUR患者中为58.2%。3年OS在HAL引导的TUR患者中为65.0%,和56.6%。这些结果表明,HAL引导的TUR与MIBC患者膀胱切除术后RFS的改善有关 (见G.Gakis等人, Urology Vol. 82, Issue 3, Supplement, Unmoderated Posters, UP. 046)。

[0015] MIBC患者在进行TUR期间残留肿瘤率和膀胱中所有肿瘤病灶的检测不是问题,因为不管怎样,膀胱都被整体移除。因此,MIBC患者的TUR通常仅用白光进行,在这种TUR下没有使用HAL引导的指南建议。

[0016] 显然,鉴于HAL目前在膀胱癌治疗中的应用,令人惊讶的是,HAL可以用作排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的新辅助疗法。

[0017] HAL与上述新辅助放射疗法或化学疗法相比具有几个优点,其中恶心、呕吐、疲劳、贫血、上皮表面损伤、肠道不适/胃肠应激、肾毒性、神经毒性、肿胀、免疫系统抑制和不孕是众所周知的且常见的副作用。与此相反,大部分报告的HAL的不良反应 (以Hexvix®的形式) 是短暂的,强度从轻微到中等。临床研究中使用了Hexvix®最常见的不良反应是膀胱痉挛,被2.4%的患者报告,排尿困难 (1.8%),膀胱疼痛 (1.7%) 和血尿 (1.7%)。

[0018] 而且,与新辅助化疗药物,例如顺铂相比,HAL具有非常有利的代谢曲线。HAL干扰

身体自身的血红素生物合成途径,并导致光活性卟啉的积累,特别是血红素合成的最后中间体原卟啉IX (PpIX)。由于这种光活性卟啉是天然存在于体内的化合物,因此体内存在降解(代谢)和分泌降解的血红素的“天然过程”。

[0019] 因此,在第一方面,本发明提供了用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,所述疗法包括将包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物滴注入所述患者的膀胱中,并将所述膀胱内部暴露于光。

[0020] 在替代第一方面,本发明提供了一种包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物,用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,该疗法包括将所述组合物滴注入所述患者的膀胱中并使所述膀胱内部暴露于光。

[0021] 本发明上下文中的膀胱癌是肌层浸润性膀胱癌(MIBC)或非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。在后一种情况下,NMIBC是一种具有高演进风险的癌,包括多发性复发性高级别肿瘤或高级别T1肿瘤或并发原位癌(CIS)的高级别肿瘤。

[0022] 术语“新辅助疗法”是指在疾病的主要治疗以前/之前给药治疗剂。在本发明的上下文中,主要治疗是膀胱切除术,疾病是膀胱癌,即MIBC或NMIBC。

[0023] 术语“5-ALA”表示5-氨基乙酰丙酸,即5-氨基-4-氧代-戊酸。

[0024] 术语“5-ALA己酯”(HAL)表示氨基乙酰丙酸正己酯,即5-氨基-4-氧代-戊酸正己酯。

[0025] 术语“药学上可接受的盐”表示适用于干药物产品并满足例如安全性、生物利用度和耐受性有关的要求的盐(见例如P.H.Stahl等人(eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002)。

[0026] 5-ALA己酯的合成在本领域中是已知的,并且可以如例如W0 96/28412中所述制备,其全部内容通过引用并入本文。简言之,5-ALA己酯可以通过5-ALA与己醇在催化剂例如酸的存在下反应来制备。此外,5-ALA己酯盐酸盐可商购获得,例如以Hexvix® (PhotocureASA和Ipsen Pharma SA)或Cysview® (Photocure公司)的形式。

[0027] 用于本发明的实施方式的5-ALA己酯优选为药学上可接受的盐的形式。这样的盐优选是药学上可接受的有机酸或无机酸的酸加成盐。合适的酸包括例如盐酸、硝酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、磺酸和磺酸衍生物,ALA-酯和后一种酸的盐在PhotocureASA的W0 2005/092838中描述,其全部内容通过引用并入本文。优选的酸是盐酸,HCl。盐形成的合成过程在本领域是常规的,例如在W0 2005/092838的。

[0028] 用于本发明的组合物中HAL的浓度适宜地以重量计为组合物总重量的0.1至5%或HAL药学上可接受的盐的当量浓度,优选0.15至3.5%,且最优选0.17% (例如,对应于0.2% HAL盐酸盐)。

[0029] 用于本发明的组合物可包括药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。用于本发明的组合物优选为半固体组合物或液体组合物。术语“半固态”表示既非固态也非液态的物理状态。半固体(或准固体)在某些方面类似于固体,例如半固体可以支撑其自身重量并保持其形状,但也享有液体的一些性质,例如形状与对其施加压力的物体相符,或在压力下能够流动。半固体的特征在于三维结构,其足以赋予未扰动系统类似固体的特性,但在施加的力下容易分解和重新排列。半固体具有介于固体和液体之间的刚性和粘度。优选的半固体组合物是泡沫、凝胶和洗液,优选低粘度凝胶和洗液。然而,液体组合物是优选的,特别是HAL

在液体载体中的溶液或悬浮液的液体组合物。优选的液体载体是水或水溶液,最优选的液体载体是水性缓冲液。

[0030] 用于本发明的组合物可包含药学上可接受的赋形剂,包括乳化剂、粘膜粘附剂、表面渗透剂或螯合剂(参见例如WO 2010/142457)。

[0031] 在优选的实施方式中,用于本发明的组合物是包括液体载体的液体组合物,更优选水或水溶液,最优选水性缓冲液,优选磷酸盐缓冲液。在特别优选的实施方式中,用于本发明的组合物包括作为液体载体的水性磷酸盐缓冲液,更优选地包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水的磷酸盐缓冲液。

[0032] 在特别优选的实施方式中,用于本发明的组合物是Hexvix®,即5-HAL己酯盐酸盐(2mg/ml;0.2%) 在包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水的水性缓冲液中的溶解液。

[0033] 在优选的实施方式中,HAL或其药学上可接受的盐以冻干形式提供,并且在使用前在液体载体中,优选在水或水溶液中,最优选在水性缓冲液中重构。

[0034] 如果用于本发明的组合物是包括水的液体组合物,则所述组合物的pH优选在4.5至7.5的范围内,更优选pH在5.7至7.2的范围内。

[0035] 滴注到膀胱中的组合物的量可以根据患者膀胱的体积和膀胱大小而变化。通常,并且如在使用Hexvix®时所观察到的,体积为约50ml的组合物是合适且足够的。

[0036] 用于本发明的组合物优选通过导管(优选是膀胱镜一部分的导管)滴注入空膀胱中,并在膀胱中保留约20分钟至约3小时,更优选约30分钟至约2小时,最优选不少于1小时,例如1小时。如果患者不能保留组合物1小时,则从将组合物滴注入膀胱至开始将膀胱内部暴露在光下,应允许经过至少1小时。

[0037] 为了使膀胱内部暴露于光,可以使用适于激发5-ALA己酯的任何波长的光。优选白光,即波长为约350至700nm的可见光,和/或蓝光,即波长为约360nm至约450nm,和/或红光,即波长为约600至670nm。术语“和/或”表示例如膀胱内部暴露于或白光或蓝光或白光和蓝光(随后而不是同时)。特别优选的是白光和/或蓝光,更优选的是白光之后是蓝光。因此,在一种实施方式中,膀胱的内部首先暴露于白光,然后随后暴露于蓝光。

[0038] 在优选的第一实施方式中,本发明的新辅助疗法包括a) 将Hexvix®,即5-ALA己酯盐酸盐(2mg/ml;0.2%) 在包括脱水磷酸钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水的水性缓冲液中的溶解液滴注入排期进行膀胱切除术的患者的膀胱中,优选体积为50ml,以及b) 使膀胱内部暴露于白光,然后随后暴露于蓝光。

[0039] 在替代优选的第一实施方式中,本发明提供了Hexvix®,即5-ALA己酯盐酸盐(2mg/ml;0.2%) 在包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水的水性缓冲液中的溶解液,用于排期膀胱癌切除术的膀胱癌患者中膀胱癌的新辅助疗法,该疗法包括a) 将Hexvix®滴注入所述患者的膀胱内,以及b) 将所述膀胱内部暴露于白光,然后再暴露于蓝光。

[0040] 为了使膀胱内部暴露于光,优选允许对膀胱内部进行白光和蓝光照射的经批准的膀胱镜光源。这种膀胱镜可商购,例如从Karl Storz(光动力诊断D光C(PDD) 系统),Olympus或RichardWolf)。对于红光照射,这种设备可以用合适的滤光器进行改进。这种膀胱镜光源可以是刚性的或柔性的。

[0041] 在使用白光和蓝光照射膀胱内部期间给出的光剂量可以变化,但优选为0.01至100J/cm<sup>2</sup>,更优选为0.03-40J/cm<sup>2</sup>,最优选为0.1至3J/cm<sup>2</sup>。对于输出在47-82mW范围内的膀胱镜光源,这样的光剂量在大约10至30分钟内提供(基于人膀胱的300cm<sup>2</sup>表面积计算)。

[0042] 在本发明的新辅助疗法(即向膀胱中滴注入包括HAL的组合物并使所述膀胱内部暴露于光)和膀胱切除术之间的时间可以变化,但优选地是0至6周,例如0至1周、2周、3周、4周、5周或6周,更优选地是0至3周,例如1周或2周。“零”是指在本发明新辅助方法中提供的光照射结束后直接进行膀胱切除术。优点是病人只麻醉一次。

[0043] 本发明的新辅助疗法可以在膀胱切除术前进行一次或重复进行,例如两次或更多次进行,例如3、4、5或6次,治疗之间的时间段为例如4天至4周,例如1、2或3周。

[0044] 本发明的新辅助疗法可以在其他新辅助疗法之前、同时或之后进行,包括新辅助放射疗法,使用例如顺铂、甲氨蝶呤、长春碱、戊柔比星、阿霉素、丝裂霉素C或其组合的新辅助化学疗法(膀胱滴注或全身给药)和使用例如BCG的新辅助免疫疗法(膀胱滴注或全身给药)。

[0045] 可以在本发明的新辅助疗法之前、同时或之后进行的优选的新辅助免疫疗法,包括使用抗PD-L1抗体。抗PD-L1是一种研究性单克隆抗体,设计为干扰称为PD-L1的蛋白质。抗PD-L1靶向在癌细胞和肿瘤浸润免疫细胞上表达的PD-L1,防止其与T细胞表面的PD-1和B7.1结合。通过抑制PD-L1,抗PD-L1可以激活T细胞,恢复其有效检测和攻击癌细胞(例如膀胱癌细胞)的能力。

[0046] 可以在本发明的新辅助疗法之前、同时或之后进行另一优选的新辅助免疫疗法,包括使用抗PD-1抗体。抗PD-1是一种与PD-L1(程序性死亡配体1)蛋白结合的研究性单克隆抗体,PD-L1蛋白在许多癌症类型,例如膀胱癌中以高水平存在。通过竞争性阻断与PD-1受体的相互作用,相信抗PD-1由此恢复抗癌T细胞应答。

[0047] 因此,抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体靶向免疫细胞(特别是杀伤T细胞)和癌细胞之间相同相互作用机制的不同组分,但具有类似的治疗效果:抗PD-L1抗体靶向癌细胞上表达的PD-L1(程序性死亡配体-1),而抗PD-1抗体针对该机制的另一半,即杀伤T细胞上表达的PD-1(程序性死亡受体-1)。

[0048] 在第二方面,本发明提供了排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,所述疗法包括a)将包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物滴注入所述患者的膀胱中,并且将所述膀胱内部暴露于光,以及b)将包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物滴注入所述患者的膀胱中。

[0049] 在替代第二方面,本发明提供了a)包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物,和b)包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物,其每一个用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌新辅助疗法,所述新辅助疗法包括将a)滴注入所述患者的膀胱中,并将所述膀胱内部暴露于光,并将b)滴注入所述患者的膀胱中。

[0050] 本发明第二方面的实施方式和优选实施方式是在本发明第一方面的上下文中描述的那些。

[0051] 优选的抗PD-L1抗体是罗氏(Roche)的抗体,优选MPDL3280A。所述优选的抗PD-L1抗体描述于W0 2010/077634,W0 2013/019906和W0 2013/181452中,其全部内容通过引用并入本文。

[0052] 优选的抗PD-1抗体是默克(Merck)的抗体,优选派姆单抗(pembrolizumab)(Keytruda)。这种优选的抗PD-1抗体描述在WO 2008/156712,WO 2009/114335和WO 2013/079174中,其全部内容通过引用并入本文。

[0053] 其他优选的抗PD-1抗体是百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)的抗体,优选纳武单抗(nivolumab)(Opdivo)。在WO 2004/004771中描述了这样优选的抗PD-1抗体,其全部内容通过引用并入本文。

[0054] 根据本发明的新辅助疗法可以在用抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体进行新辅助疗法之前、随后或之后进行。

[0055] 这种抗体可以如在WO 2010/077634,WO 2013/019906和WO 2013/181452(抗PD-L1抗体)或在WO 2004/004771,WO 2008/156712,WO 2009/114335和WO 2013/079174(抗PD-1抗体)中所述配制和给药,即配制或适于胃肠外(例如皮下)或静脉内给药的制剂。在优选的实施方式中,这样的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体被配制为用于滴注到膀胱中,优选作为液体组合物。优选的液体组合物是抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的溶液或悬浮液,即更优选包括液体载体中的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。优选的液体载体是水或水溶液,最优选水性缓冲液。

[0056] 在优选的实施方式中,抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体以冻干形式提供,并且在使用前在液体载体中,优选在水或水溶液中,最优选在水性缓冲液中重构。

[0057] 如果液体组合物包括水,则所述组合物的pH优选在4.5至7.5的范围内。

[0058] 在优选的实施方式中,用于本发明新辅助疗法的组合物包括治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。这种治疗有效量可以一次或多次滴注到膀胱中来给药。为了本发明的目的,治疗有效量的抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体是足以与至少主要治疗,即膀胱切除术一起完成治疗性治疗的量。其他新辅助疗法可以与本发明的新辅助疗法一起进行,例如新辅助放射疗法、新辅助化学疗法或新辅助免疫疗法。

[0059] 膀胱切除术后,患者可接受辅助化学疗法,例如顺铂、甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、吉西他滨、多柔比星、表柔比星、环磷酰胺或其组合。替代地或除此之外,患者可以接受例如抗PD-L1抗体的辅助免疫疗法。

[0060] 在第三方面,本发明提供了一种组合物,其包含a) 5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐和b) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体,用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌新辅助疗法,所述新辅助疗法包括将组合物滴注到所述患者的膀胱中并使所述膀胱内部暴露于光。

[0061] 在替代第三方面,本发明提供了排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,所述疗法包括将包括a) 5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐和b) 抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体的组合物滴注入所述患者的膀胱中,并将所述膀胱内部暴露于光。

[0062] 本发明第三方面的实施方式和优选实施方式是在本发明第一和第二方面的上下文中描述的那些。

[0063] 本发明的各种实施方式如下:

[0064] 实施方式1:包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物,用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,该疗法包括将所述组合物滴注入所述患者的膀胱中并使所述膀胱内部暴露于光。



- [0065] 实施方式2:根据实施方式1使用的组合物,其中膀胱癌是肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。
- [0066] 实施方式3:根据实施方式1使用的组合物,其中膀胱癌是非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。
- [0067] 实施方式4:根据实施方式3使用的组合物,其中膀胱癌是具有高演进风险的NMIBC。
- [0068] 实施方式5:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物包括HAL的药学上可接受的盐。
- [0069] 实施方式6:根据实施方式5使用的组合物,其中该组合物包括HAL的盐酸盐。
- [0070] 实施方式7:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物包括组合物总重量的0.1至5重量%范围内的HAL,或当量浓度的HAL的药学上可接受的盐。
- [0071] 实施方式8:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物是半固体组合物或液体组合物。
- [0072] 实施方式9:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物是包括液体载体,优选水、水溶液或水性缓冲液(优选磷酸盐缓冲液)的液体组合物。
- [0073] 实施方式10:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物是包括在水性磷酸盐缓冲液中的浓度为0.2%的5-ALA己酯盐酸盐的液体组合物,所述水性磷酸盐缓冲液包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水。
- [0074] 实施方式11:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中该组合物通过导管滴注入膀胱中,并在膀胱中停留约20分钟至约3小时。
- [0075] 实施方式12:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中,从将组合物滴注入膀胱到开始将膀胱内部暴露于光允许至少经过1小时。
- [0076] 实施方式13:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中膀胱的内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。
- [0077] 实施方式14:根据实施方式13使用的组合物,其中膀胱的内部暴露于白光,随后暴露于蓝光。
- [0078] 实施方式15:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中所述新辅助疗法和膀胱切除术之间的时间为0至6周。
- [0079] 实施方式16:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中所述新辅助疗法在其他新辅助疗法之前、同时或之后进行。
- [0080] 实施方式17:根据前述实施方式中任一种使用的组合物,其中所述组合物还包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。
- [0081] 实施方式18:根据实施方式17使用的组合物,其中所述组合物包括抗PD-L1抗体。
- [0082] 实施方式19:根据实施方式17使用的组合物,其中所述组合物包括抗PD-1抗体。
- [0083] 实施方式20:根据实施方式17使用的组合物,其中所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。
- [0084] 实施方式21:用于排期进行膀胱切除术的膀胱癌患者的膀胱癌的新辅助疗法,所述疗法包括将包括5-ALA己酯(HAL)或其药学上可接受的盐的组合物滴注入所述患者的膀胱中,并将所述膀胱内部暴露于光。

- [0085] 实施方式22:根据实施方式21的新辅助疗法,其中膀胱癌是肌层浸润性膀胱癌(MIBC)。
- [0086] 实施方式23:根据实施方式21的新辅助疗法,其中膀胱癌是非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)。
- [0087] 实施方式24:根据实施方式23的新辅助疗法,其中膀胱癌是具有高演进风险的NMIBC。
- [0088] 实施方式25:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物包括HAL的药学上可接受的盐。
- [0089] 实施方式26:根据实施方式25的新辅助疗法,其中该组合物包括HAL的盐酸盐。
- [0090] 实施方式27:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物包括组合物总重量的0.1至5重量%范围内的HAL,或当量浓度的HAL的药学上可接受的盐。
- [0091] 实施方式28:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物是半固体组合物或液体组合物。
- [0092] 实施方式29:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物是包括液体载体,优选水、水溶液或水性缓冲液(优选磷酸盐缓冲液)的液体组合物。
- [0093] 实施方式30:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物是包括在水性磷酸盐缓冲液中的浓度为0.2%的5-ALA己酯盐酸盐的液体组合物,所述水性磷酸盐缓冲液包括脱水磷酸二钠、磷酸二氢钾、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和水。
- [0094] 实施方式31:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中该组合物通过导管滴注入膀胱中,并在膀胱中停留约20分钟至约3小时。
- [0095] 实施方式32:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中,从将组合物滴注入膀胱到开始将膀胱内部暴露于光允许至少经过1小时。
- [0096] 实施方式33:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中膀胱的内部暴露于白光和/或蓝光和/或红光。
- [0097] 实施方式34:根据实施方式33的新辅助疗法,其中膀胱的内部暴露于白光,随后暴露于蓝光。
- [0098] 实施方式35:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中所述新辅助疗法和膀胱切除术之间的时间为0至6周。
- [0099] 实施方式36:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中所述新辅助疗法在其他新辅助疗法之前、同时或之后进行。
- [0100] 实施方式37:根据前述实施方式中任一种的新辅助疗法,其中所述组合物还包括抗PD-L1抗体和/或抗PD-1抗体。
- [0101] 实施方式38:根据实施方式37的新辅助疗法,其中所述组合物包括抗PD-L1抗体。
- [0102] 实施方式39:根据实施方式37的新辅助疗法,其中所述组合物包括抗PD-1抗体。
- [0103] 实施方式40:根据实施方式37的新辅助疗法,其中所述组合物包括抗PD-L1抗体和抗PD-1抗体。