(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108496084 B
(45)授权公告日 2021.11.05

(21)申请号 201780007815.4
(22)申请日 2017.01.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108496084 A
(43)申请公布日 2018.09.04
(30)优先权数据
16305065.1 2016.01.25 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/051363 2017.01.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/129537 EN 2017.08.03

(73)专利权人 赛诺菲
地址 法国巴黎
(72)发明人 M·凯龙-布隆德尔 J·德赖曼 C·帕卡尔
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
G01N 33/574(2006.01)

审查员 刘莉丹

权利要求书2页 说明书10页
序列表6页 附图7页

(54)发明名称

通过测量血浆生物标记的水平预测疑似患有癌症的患者使用阿柏西普的治疗的结果的方法

(57)摘要

本发明涉及VCAM-1、ICAM-1和/或PIGF作为用于预测使用阿柏西普或ziv-阿柏西普治疗疑似患有癌症的患者的生物标记的用途。

CN 108496084 B

1.胎盘生长因子(PlGF)在制备用于预测疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌的患者使用阿柏西普或ziv-阿柏西普治疗的结果的产品中用途,其中所述患者先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗。

2.用于测量PlGF的水平的手段在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒用于确定疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者是否是用于该癌症的阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者,其中所述确定包括对患者的生物学样品进行至少一种测定以在基线处测量PlGF的水平,其中当该生物样品中该生物标记的水平相对该生物标记的表达的参照水平较低时,将该患者鉴定为用于癌症的疗法的候选者。

3.用于测量PlGF的水平的手段在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒用于确定疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者是否是用于该癌症的阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者,其中所述确定包括对患者的生物学样品进行至少一种测定以在基线处测量PlGF的水平,其中当该生物样品中该生物标记的水平相对该生物标记的表达的参照水平较高时,将该患者鉴定为不是用于癌症的疗法的候选者。

4.阿柏西普或ziv-阿柏西普在制备用于治疗患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者的药物中的用途,其中所述治疗包括向所述患者施用治疗有效量的阿柏西普或ziv-阿柏西普,其中在所述患者的生物样品中PlGF的水平低于该生物标记的表达的参照水平。

5.如权利要求2-4任一项的用途,其中相对于PlGF的表达的参照水平为12-19 pg/mL。

6.如权利要求2-4任一项的用途,其中相对于PlGF的表达的参照水平为17 pg/mL。

7.如权利要求2-4任一项的用途,其中该生物学样品选自由下列组成之群组:血液、血清和血浆。

8.如权利要求7的用途,其中该结肠直肠癌是转移性结肠直肠癌。

9.如权利要求2-4任一项的用途,其中测定的PlGF水平是循环水平。

10.如权利要求2-4中任一项的用途,所述用途包括向所述患者施用治疗有效量的阿柏西普或ziv-阿柏西普、亚叶酸、5-氟尿嘧啶(5-FU)和伊立替康(irinocetan)。

11.阿柏西普或ziv-阿柏西普在制备用于治疗疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者的药物中的用途,其中该患者已鉴定为生物学样品中具有相比该生物标记的表达的参照水平较低的PlGF的生物标记水平。

12.一种用于预测疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者是否是用于阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的试剂盒,该试剂盒包含:

a)用于测量PlGF的水平的手段;和

b)给出关于使用该试剂盒用于预测疑似患有癌症的患者是否是阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的说明的标签。

13.一种制品,其包含:

a)包装材料;

b)用于测量PlGF的水平的手段;和

c)给出关于使用该制品用于预测疑似患有结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌并且先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗的患者是否是阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的说明的标签。

通过测量血浆生物标记的水平预测疑似患有癌症的患者使用阿柏西普的治疗的结果的方法

[0001] 本发明涉及VCAM-1、ICAM-1和/或PlGF作为用于预测疑似患有癌症的患者使用阿柏西普或ziv-阿柏西普治疗的结果的生物标记的用途。

[0002] 阿柏西普或ziv-阿柏西普，也称作VEGFR1R2-Fc.DELTA.C1Flt1D2.Flk1D3.Fc.DELTA.C1或AVE0005，是一种同二聚体蛋白，其中每个二聚体包含两个相同的单体，每个单体是融合蛋白，所述融合蛋白包含与VEGFR1受体的D2Ig结构域融合的VEGFR1的信号序列，VEGFR1受体的D3Ig结构域本身融合于VEGFR2受体的D3Ig结构域，其再融合于IgG1的Fc结构域。

[0003] 该蛋白链是糖基化的，具有贡献于碳水化合物结构的N-乙酰-葡糖胺、岩藻糖、半乳糖、甘露糖和唾液酸。N-连接的寡糖主要由双触角结构组成，并带有0、1或2个末端唾液酸。所述单体具有氨基酸序列SEQ ID N°1。

[0004] 美国食品药品管理局(FDA)已经批准了阿柏西普以商品名EYLEA®用于治疗患有新生血管性(湿性)年龄相关的黄斑变性(neovascular(wet)age-related macular degeneration(AMD))的患者。具体地，EYLEA®是生成、加工并配制用于玻璃体内注射的阿柏西普的商品名。

[0005] 在阿柏西普(ZALTRAP®)注册用于癌症适应症之时，鉴于阿柏西普已经得到批准在治疗AMD中的用途，FDA要求为该化合物在癌症治疗中的用途提供一个不同的名称(ziv-阿柏西普)。因此，ziv-阿柏西普是FDA接受的美国采用的名称(USAN)，用以命名生成、加工并配制用于经由静脉内输注进行注射的包含阿柏西普的医药组合物。ziv-阿柏西普已经由FDA批准用于以商品名ZALTRAP®出售用于转移性结肠直肠癌(mCRC)的治疗。

[0006] 欧洲药品管理局(EMA)也批准了ZALTRAP®，然而没有针对该化合物要求不同的名称。因此，在欧盟，无论何种适应症均使用名称“阿柏西普”。

[0007] ZALTRAP®和EYLEA®通过略微不同的工艺获得。其二者均含有阿柏西普或ziv-阿柏西普，但是阿柏西普或ziv-阿柏西普的聚集体的比例在ZALTRAP®和EYLEA®中稍有不同。

[0008] ZALTRAP®的批准是基于从VELOUR试验(一项多中心、随机化、以安慰剂作为对照的III期试验)获得的数据，该试验比较了阿柏西普相对于安慰剂与FOLFIRI方案组合对于先前用含有奥沙利铂的方案治疗过的患有mCRC的患者的功效。

[0009] 尽管通过阿柏西普治疗癌症是有效且安全的，但是更好地鉴定应更多地受益于所述治疗的患者依旧是一个目标。实际上，鉴定会从阿柏西普受益的转移性结直肠癌(mCRC)患者的能力将进一步改进该药物的临床应用。

[0010] 至今，尚未鉴定出与阿柏西普的治疗结果关联的经验证的预测性血清或血浆生物标记。

[0011] 源自参与临床试验的患者的肿瘤和血浆样品概貌分析及其基因组/蛋白质组和临

床数据的后续分析可允许预测性生物标记的发现和潜在验证。

[0012] 已发现了在基线处高水平的VCAM-1、ICAM-1和/或PlGF与较短的生存时间相关。

[0013] 血管细胞粘附分子(VCAM-1)也称为CD106,其具有序列SEQ ID N°1(NCBI参照序列:NP_001069.1)。术语"VCAM-1"涵盖其同源物和其同种型及变体,以及所述序列的片段,只要所述变体蛋白(包括同种型)、同源蛋白和/或片段被一种或多种VCAM-1特异性抗体识别。

[0014] 细胞间粘附分子1(ICAM-1)也称为CD54,其具有序列SEQ ID N°2(NCBI参照序列:NP_000192.2)。术语"ICAM-1"涵盖其同源物和其同种型及变体,以及所述序列的片段,只要所述变体蛋白(包括同种型)、同源蛋白和/或片段被一种或多种ICAM-1特异性抗体识别。

[0015] "胎盘生长因子"或"PlGF"包含分别具有序列SEQ ID N°3(NCBI参照序列:NP_002623.2)和SEQ ID N°4(NCBI参照序列:NP_001193941.1)的2种同种型PlGF1和PlGF2。术语"PlGF"涵盖PlGF1和PlGF2、它们的同源物和其同种型及变体,以及所述序列的片段,只要所述变体蛋白(包括同种型)、同源蛋白和/或片段被一种或多种PlGF特异性抗体识别。

[0016] 在使用贝伐单抗治疗患者的临床试验中测试了ICAM-1与患者结果的相关性。

[0017] 在其中使用贝伐单抗、顺铂和依托泊苷(etoposide)治疗肺癌患者的试验中发现了ICAM-1与患者结果的相关性(Horn等,J Clin Oncol 2009;27:6006-6011)。作者发现,"具有高ICAM水平的患者相比具有低水平的患者具有趋向改进的OS的不显著趋势",而在另一研究(Dowlati等,2008,Clin Cancer Res 14(5),1407)中,"具有低基线ICAM的患者比具备高ICAM的患者具有更高的响应"。

[0018] 但在使用贝伐单抗、卡培他滨(capecitabine)和奥沙利铂(oxaliplatin)治疗的结直肠癌患者中未发现ICAM-1与患者结果的相关性(Liu等;Cancer Medicine2013;2(2):234-242)。

[0019] 这些文章显示了多种生物标记研究与相同生物制剂即贝伐单抗间的不可预测性水平。

[0020] 此外,贝伐单抗是抗VEGF-A抗体。阿柏西普并非抗体,而是嵌合蛋白。其由融合于人IgG1Fc部分的人VEGF受体1和2的胞外结构域的部分组成。阿柏西普不仅与VEGF-A结合,还与VEGF-B和胎盘生长因子(PlGF)结合。

[0021] 因此,贝伐单抗和阿柏西普具有非常不同的结构和功能且本领域的技术人员不会将使用贝伐单抗获得的结果直接转用于阿柏西普。

[0022] 在上文提及的两项临床试验中发现了VCAM-1与患者结果的相关性(Liu等;Cancer Medicine 2013;2(2):234-242和Horn等,J Clin Oncol 2009;27:6006-6011)。然而,在这两项研究中,不存在安慰剂组以让我们知晓效果是否是预测性的或预后的。

[0023] 本发明涉及VCAM-1、ICAM-1和/或PlGF作为生物标记用于预测疑似患有癌症的患者使用阿柏西普或ziv-阿柏西普治疗的结果的用途。

[0024] 一方面,本发明提供确定疑似患有癌症的患者是否是阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法用于所述癌症的候选者的方法,包括对患者的生物学样品进行至少一种测定的步骤以在基线处测量选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平,其中当所述生物样品中所述生物标记的水平相对于所述生物标记的表达的参照水平较低时,将所述患者鉴定为用于癌症的疗法的候选者。

[0025] 另一方面，本发明提供确定疑似患有癌症的患者是否是用于所述癌症的阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的方法，包括对患者的生物学样品进行至少一种测定的步骤以在基线处测量选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平，其中当所述生物样品中所述生物标记的水平相对于所述生物标记的表达的参照水平或阈值较高时，将所述患者鉴定为不是用于癌症的疗法的候选者。生物标记表达的参照水平或阈值允许限定敏感或非敏感群体。

[0026] 在一个实施方案中，VCAM-1表达的参照水平为约406ng/mL-约577ng/mL。而在另一实施方案中，VCAM-1表达的参照水平为约553ng/mL。

[0027] 在另一实施方案中，ICAM-1表达的参照水平为约92ng/mL-约145ng/mL。而在另一实施方案中，ICAM-1表达的参照水平为约144ng/mL。

[0028] 在另一实施方案中，PlGF表达的参照水平为约12ng/mL-约19ng/mL之间。而在另一实施方案中，PlGF表达的参照水平为约17ng/mL。

[0029] 本发明还涉及使用阿柏西普或ziv-阿柏西普用于治疗患有癌症的患者的方法，包括向所述患者施用治疗上有效的量的阿柏西普或ziv-阿柏西普，其中在患者的生物样品中选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平相对于所述生物标记表达的参照水平较低。

[0030] 而另一方面，本发明涉及用于改进患有癌症的患者的无进展生存率(PFS)和/或整体生存率(OS)的方法，包括向所述患者施用治疗上有效量的阿柏西普或ziv-阿柏西普，其中在所述患者的生物样品中选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平相对所述生物标记表达的参照水平较低。

[0031] 在上述方法之一的一个实施方案中，所述生物学样品选自由下列组成之群组：血液、血清和血浆。

[0032] 在上述方法之一的一个实施方案中，所述癌症是结肠癌、结肠直肠癌或直肠癌。

[0033] 在上述之一的进一步的实施方案中，所述直肠结肠癌是转移性结肠直肠癌。

[0034] 在本发明的另一个实施方案中，将受试者用阿柏西普治疗，并且进一步经受使用奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸(即FOLFOX治疗)，亚叶酸、5-氟尿嘧啶和伊立替康(irinocetan)(即FOLFIRI治疗)，或5-氟尿嘧啶和亚叶酸(即FUFOL或LV5FU2治疗)的化疗治疗。

[0035] 所述化疗治疗可以组合至少2、3、4、5、6、7、8、9、10种或至多10、9、8、7、6、5、4、3、2种作用剂，如例如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸的组合(即FOLFOX治疗，或改良的FOLFOX6治疗，如下文实施例中所述)，亚叶酸、5-氟尿嘧啶和伊立替康的组合(即FOLFIRI治疗)，或5-氟尿嘧啶和亚叶酸的组合(即FUFOL或LV5FU2治疗)。

[0036] 在这方面，申请WO2012146610涉及通过阿柏西普或ziv-阿柏西普与FOLFIRI的组合治疗mCRC的方法。将该申请的内容通过提述并入。

[0037] 在上述方法之一的一个实施方案中，向所述患者施用治疗有效量的阿柏西普或ziv-阿柏西普、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸。

[0038] 在上述方法之一的一个实施方案中，向所述患者施用治疗有效量的阿柏西普或ziv-阿柏西普、亚叶酸、5-氟尿嘧啶(5-FU)和伊立替康。

[0039] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，向患者施用约200mg/m^2-约600mg/m^2的剂量的亚叶酸、约2000mg/m^2-约4000mg/m^2的剂量的5-氟尿嘧啶(5-FU)、约100mg/m^2-约300mg/

m^2的剂量的伊立替康和约1mg/kg-10mg/kg的剂量的阿柏西普。

[0040] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，向患者施用约400mg/m^2的剂量的亚叶酸、约2800mg/m^2的剂量的5-氟尿嘧啶(5-FU)、约180mg/m^2的剂量的伊立替康和约4mg/kg的剂量的阿柏西普。

[0041] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，将亚叶酸以约400mg/m^2的剂量静脉内施用，将5-氟尿嘧啶(5-FU)以约2800mg/m^2的剂量静脉内施用，将伊立替康以约180mg/m^2的剂量静脉内施用，并且将阿柏西普以约4mg/kg的剂量静脉内施用，并且其中所述组合以每两周进行施用。

[0042] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，亚叶酸、5-氟尿嘧啶(5-FU)、伊立替康和阿柏西普每两周进行静脉内施用，进行9-18周的时间。

[0043] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，在阿柏西普施用之后立即静脉内施用亚叶酸。其也可在阿柏西普施用之后立即静脉内施用，历时约2小时的时间。

[0044] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，在阿柏西普施用之后立即静脉内施用伊立替康。其也可在阿柏西普施用之后立即静脉内施用，历时约90分钟的时间。

[0045] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，在阿柏西普施用之后立即静脉内施用5-氟尿嘧啶(5-FU)。

[0046] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，在阿柏西普施用之后立即静脉内施用第一量的5-氟尿嘧啶(5-FU)，并且在第一量之后以连续输注静脉内施用第二量的5-FU。

[0047] 在上述方法之一的进一步的实施方案中，在阿柏西普施用之后在历时2-4分钟的时间段内静脉内施用约400mg/m^2的5-氟尿嘧啶(5-FU)，并且其中在所述400mg/m^2的施用之后在历时大约46小时内以连续输注静脉内施用2400mg/m^2的5-FU。

[0048] 在一个实施方案中，所述患者先前已经用基于奥沙利铂或贝伐单抗的疗法进行了治疗。

[0049] 在另一实施方案中，所述患者的化疗、放疗或手术已经失败。

[0050] 本发明还涉及阿柏西普或ziv-阿柏西普，其用于治疗疑似患有癌症的患者，其中所述患者已鉴定为生物学样品中具有的选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记水平与所述生物标记的表达的参照水平相比较低。

[0051] 本发明还涉及一种用于预测疑似患有癌症的患者是否是用于阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的套组，所述套组包含：

[0052] a)用于测量选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平的装置/手段(means)；和

[0053] b)任选地，给出关于使用所述套组用于预测疑似患有癌症的患者是否是阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的说明的标签。

[0054] 本发明的另一方面还涉及制品，其包含：

[0055] a)包装材料；

[0056] b)用于测量选自VCAM-1、ICAM-1和PlGF的生物标记的水平的装置/手段；和

[0057] c)给出关于使用所述套组用于预测疑似患有癌症的患者是否是阿柏西普或ziv-阿柏西普疗法的候选者的说明的标签。

[0058] 本发明的上述方法和用途可以是例如体外或离体的方法和用途。

[0059] 用于测量VCAM-1、ICAM-1和PlGF蛋白的表达水平的装置/手段为本领域已知且包括免疫测定法如ELISA测定法。例如，用于测量VCAM-1的装置/手段包括与VCAM-1特异性结合的抗体。

[0060] VCAM-1蛋白的水平可以例如使用免疫检测方法如ELISA测定法来确定。所述方法涉及与VCAM-1蛋白结合的抗体，例如单克隆或多克隆抗体、抗体变体或片段如单链抗体、双抗体、微抗体、单链Fv片段(sc(Fv))、Sc(Fv)2抗体、Fab片段或F(ab')2片段或单结构域抗体。这样的抗体为本领域已知且是市售的。令人注意地，它们还可以通过用VCAM-1蛋白免疫动物(例如兔、大鼠或小鼠)来获得。抗体可以用于在一系列免疫测定法中测定蛋白表达，所述测定法包括竞争性和非竞争性测定系统，其使用技术如Western印迹、免疫组化/免疫荧光(即固定的细胞或组织上的蛋白检测)、放射免疫测定法如RIA(放射偶联免疫测定法)、ELISA(酶联免疫吸附测定法)、“夹心”免疫测定法、免疫沉淀测定法、免疫扩散测定法、凝集测定法、补体固定测定法、免疫放射测定法、荧光免疫测定法例如FIA(荧光偶联免疫测定法)、化学发光免疫测定法、ECLIA(电化学发光免疫测定法)和蛋白A免疫测定法。这些测定法是常规的并且是本领域技术人员已知的(Ausubel等(1994)Current Protocols in Molecular Biology,Vol.1,John Wiley&Sons,Inc.,New York)。

[0061] VCAM-1的蛋白表达通过蛋白组学的方法确定，如质谱测定法(LC-MS或LC-MS/MS)。定性和定量质谱技术为本领域已知和使用的。为此目的，基于校准曲线选择并定量对于标记蛋白特异性的靶标肽，所述校准曲线使用以稳定同位素标记的合成肽建立。通过与质谱偶联的液相色谱分析掺混有限定量的同位素标记的靶标肽的酶消化物。测量标记和未标记的靶标肽之间的比例以评估靶标肽浓度，并因此评估蛋白标记浓度。

[0062] 用于测量VCAM-1表达水平的装置/手段还可包括试剂如例如反应和/或洗涤缓冲液。例如，所述装置/手段可存在于小瓶或微量滴定板中，或可附着于固体支持物如微阵列，如可为用于引物和探针的情况。

[0063] 用于检测ICAM-1和PlGF的相似的装置/手段可由本领域的技术人员处置。

[0064] 在一个实施方案中，VCAM-1、ICAM-1和PlGF蛋白可使用基于珠的多重复合测定法Luminex™技术测量。

[0065] 将阿柏西普或ziv-阿柏西普在配制物中提供，所述配制物对于待治疗的患者没有损害。

[0066] 在一个实施方案中，将阿柏西普或ziv-阿柏西普在配制物中提供，所述配制物含有蔗糖和聚山梨酸酯20(polysorbate 20)(稳定剂)、氯化钠、柠檬酸盐缓冲液和磷酸钠缓冲液，调节至最终pH。

[0067] 在另一实施方案中，阿柏西普或ziv-阿柏西普在两个药物产品规格(presentation)中供应：

[0068] -以100mg阿柏西普或ziv-阿柏西普/4.0mL(标称浓度(nominal concentration))的规格。

[0069] -以200mg阿柏西普或ziv-阿柏西普/8.0mL(标称浓度)的第二规格。

[0070] 两种规格均从25mg/mL的阿柏西普或ziv-阿柏西普的相同的主体无菌溶液(bulk sterile solution)制备。

[0071] 在向患者输注之前，将浓缩溶液用0.9％氯化钠溶液或5％右旋糖稀释。

[0072] 将在上文记载的方法或用途中使用的抗癌剂在医药上可接受之载体、赋形剂或稀释剂中提供，所述医药上可接受之载体、赋形剂或稀释剂对于待治疗的患者没有损害。

[0073] 可用于本发明的组合物中的医药上可接受之载体和赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)如d-a-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(盐)，用于药物剂型中的表面活性剂如Tween类或其他类似的多聚体递送基质，血清蛋白，如人血清白蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和的植物脂肪酸的偏甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态二氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，基于纤维素的物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物，聚乙二醇和羊毛脂。

[0074] 如本领域技术人员所理解的，组合物经合适配制从而与意图施用的途径兼容。合适的施用途径的实例包括胃肠外途径，包括例如肌内、皮下、静脉内、腹膜内或局部肿瘤内注射。也可以使用口服途径，只要所述组合物是适合于口服施用的形式，能够保护活性成分免受胃和肠的酶作用。

[0075] 术语"有效量"指药物单独或与在哺乳动物中治疗疾病或病症有效的其他药物或治疗方案组合的量。在癌症的情况中，治疗上有效的量的药物可减少癌细胞的数目；减少肿瘤大小；抑制(即在一定程度上减缓和优选停止)癌细胞浸润到外周器官；抑制(即在一定程度上减缓和优选停止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤生长；和/或在一定程度上缓解与病症相关的一个或多个症状。至于药物可防止存在的癌细胞生长和/或杀死存在的癌细胞的程度，其可为细胞抑制和/或细胞毒性的。对于癌症的疗法，体内的功效可例如通过评估生存持续时间、无进展生存(PFS)的持续时间、响应率(RR)、响应的持续时间和/或生活质量来测量。

[0076] 术语“疗法”、“治疗性”、“治疗”和“进行治疗”用于本文以表征治疗的方法或过程，其旨在(1)减缓或停止该术语所施加的疾病状态或状况的症状的进展、加重或恶化；(2)减轻该术语所施加的疾病状态或状况的症状或带来其缓解；和/或(3)逆转或治愈该术语所施加的疾病状态或状况。

[0077] 术语"整体生存率(OS)"指治疗过程中或之后患者生存的时间长度。如本领域的技术人员可理解的，患者的整体生成率得到改善或增强，如果患者属于具有相比其他患者亚群统计学显著更长的平均生存时间的患者亚群。

[0078] 术语"无进展生存(PFS)"指治疗过程中和治疗后根据治疗医师或研究者的评估，患者的疾病未变得恶化即无进展的时间长度。如本领域的技术人员可理解的，患者无进展的生存得到改善或增强，如果患者属于与相似情况的患者的平均(average)或平均(mean)无进展生存时间相比具有更长的疾病无进展的时间长度的患者亚群。

[0079] “受试者”或“患者”可为人或非人哺乳动物，如猴、狗、猫、豚鼠、仓鼠、兔、牛、马、山羊和绵羊。

[0080] 本文的术语“参照水平”指预先确定的值。如本领域的技术人员可理解的，参照水平是预先确定的且经设置以满足例如特异性和/或敏感性方面的要求。这些要求可例如从监管机构到监管机构发生变化。例如，可能的是测定敏感性或特异性必须分别设定一些限制，例如80％、90％或95％。这些要求就阳性或影响预测值而言还可以是经限定的。尽管如此，基于本发明给出的教导，总是可能达到满足那些需要的参照水平。在一个实施方案中，

在健康个体中确定参照水平。在一个实施方案中的参照值在患者所属的疾病实体中已预先确定。在一些实施方案中，参照水平可以例如设置为研究的疾病实体中数值的整体分布的25％-75％的任何百分比。在其他实施方案中，参照水平可例如设置为如从研究的疾病实体中数值的整体分布所确定的中位数、三分位数或四分位数。在一个实施方案中，参照水平设置为如从研究的疾病实体中数值的整体分布所确定的中值。

附图说明

[0081] 图1表示使用VCAM-1限定的敏感和非敏感群体的PFS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0082] 图2表示使用VCAM-1限定的敏感和非敏感群体的OS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0083] 图3表示使用ICAM-1限定的敏感和非敏感群体的PFS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0084] 图4表示使用ICAM-1限定的敏感和非敏感群体的OS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0085] 图5表示使用VCAM-1和ICAM-1限定的敏感和非敏感群体的PFS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0086] 图6表示使用VCAM-1和ICAM-1限定的敏感和非敏感群体的OS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0087] 图7表示使用PlGF限定的敏感和非敏感群体的PFS终点的Kaplan-Meier曲线。

[0088] 实施例:AFLAME研究中VCAM-1、ICAM-1和/或PlGF对PFS的预测性作用

[0089] 研究EFC11338(AFLAME)

[0090] 将EFC11338设计为基于奥沙利铂的方案失败后具有转移性结肠直肠癌的患者中阿柏西普对比安慰剂与伊立替康/5-FU组合(FOLFIRI)的多国、随机化、双盲研究。

[0091] 目的:

[0092] 鉴定在功效终点(无进展生存(PFS)、整体生存(OS)和整体响应率(ORR))对治疗响应的潜在的预测性生物标记

[0093] 鉴定用于功效终点的潜在预后生物标记(PFS、OS和ORR)

[0094] 鉴定生物标记和其他基线特征之间的潜在相关性

[0095] 鉴定纵向血浆测量和临床终点之间的潜在相关性

[0096] 以无人监督的方式基于其分子概貌鉴定潜在的同质个体组并估计与临床结果(PFS、OS和ORR)的相关性

[0097] 评估由预后/预测性生物标记鉴定的群体的安全性概貌

[0098] 施用的剂量和安排:

[0099] 取决于患者被分配到的组，对患者施用阿柏西普或安慰剂。随后患者立即接受伊立替康、5-FU和亚叶酸(FOLFIRI方案)。该治疗每两周重复。

[0100] Aflibercept/安慰剂

[0101] 组A，阿柏西普:每2周，在第1天经1小时IV施用4mg/kg，

[0102] 或

[0103] 组B，安慰剂:每2周，在第1天经1小时IV施用4mg/kg。

[0104] FOLFIRI方案

[0105] 阿柏西普/安慰剂施用后，全部患者立即接受:

[0106] -伊立替康，在500mL D5W中，经90分钟IV输注180mg/m^{2}和dl亚叶酸

(leucovorin)*,同时经2小时IV输注400mg/m^2,在袋中使用Y-线,随后:

[0107] -5-FU经2-4分钟IV推注给予400mg/m^2,然后:

[0108] -5-FU在500mL D5W(推荐)中,经46小时连续IV输注2400mg/m^2。

[0109] 治疗的持续时间:

[0110] 对患者进行治疗直至疾病进展、不可接受的毒性或患者拒绝。

[0111] 观察的持续时间:

[0112] 在研究治疗和随访期间跟踪患者,直到死亡或OS的研究截止日期(以先到者为准)。OS的截止日期是最后一个患者登记之后的一年。

[0113] 受试者数目:

[0114] 意向治疗(ITT)群体:332(109在安慰剂组中+223在阿柏西普组中)

[0115] 响应率的可评估群体:295(96在安慰剂组中+199在阿柏西普组中)

[0116] 对于Luminex生物标记可评估-组1生物标记:295(99在安慰剂组中+196在阿柏西普组中)

[0117] 对于Luminex生物标记可评估-组2生物标记:108(37在安慰剂组中+71在阿柏西普组中)

[0118] 对于ELISA生物标记可评估:329(107在安慰剂组中+222在阿柏西普组中)

[0119] 由于操作错误,随机化至阿柏西普组的一些患者已接受一次或数次治疗周期的安慰剂或反之亦然。共198位患者接受了至少一个错误分配的治疗套组。

[0120] 评价标准:

[0121] 生物标记:

[0122] 在AFLAME研究中的目前转化研究提案中研究了不同类型的生物标记数据:

[0123] • 使用Luminex™技术治疗过程中和治疗之后在基线测量的107种血浆血管生成因子和炎性细胞因子(周期1输注结束、周期2或3阿柏西普/安慰剂后48小时、最后的阿柏西普/安慰剂施用后30天)

[0124] • 使用ELISA(酶联免疫吸附测定)技术在血浆样品中在基线测量的游离的VEGF-A和PlGF

[0125] 样品的制备和分析

[0126] 使用Luminex™技术(基于珠的多重复合测定法)或使用ELISA测量了血浆生物标记。

[0127] 使用Luminex™技术测量的血浆生物标记

[0128] 周期1前在基线已测量了血浆血管生成因子和炎性细胞因子。

[0129] 将对全部样品测量的三十种蛋白定义为组1生物标记,且将仅对一些样品测量的77种蛋白定义为组2生物标记。来自组1的生物标记为血管生成/炎症分子且已基于阿柏西普作用机制(抑制3种血管生成因子及其受体)、在独立的阿柏西普研究中鉴定的关键候选生物标记或文献/专家进行了选择。

[0130] 使用ELISA测量的血浆生物标记

[0131] 除了使用Luminex™技术测量的血浆生物标记,使用ELISA技术测量了基线血浆样品的游离VEGF-A和游离PlGF浓度。

[0132] 结果

[0133] 单因素分析

[0134] 已测试了生物标记对于PFS的预测性和预后效果。

[0135] 已将VCAM-1和ICAM-1鉴别为潜在预测性的,其校正的Benjamini-Hochberg(BH)p值≤0.2(295受试者)。

[0136] 随后使用VCAM-1和ICAM-1限定了敏感和非敏感群体(BH p-值≤0.2)。

[0137] PlGF已通过ELISA鉴定为潜在预测性的(未调整的p-值=0.075)。

[0138] 使用VCAM-1鉴别敏感和非敏感群体

[0139] 已确定对应553ng/mL的6.32阈值以限定分别对应于具有低VCAM-1值和高VCAM-1值的个体的敏感(197个体)和非敏感群体(98个体)。

[0140] 图1和图2表示敏感和非敏感群体的PFS和OS终点的Kaplan-Meier曲线,表明相比高VCAM-1组对于低VCAM-1组更好的治疗效果。对于OS,除与安慰剂相比更好的治疗效果外,敏感群体显示了整体上更好的预后(在安慰剂和阿柏西普组中对于低VCAM-1组增加的OS)。

[0141] 表1显示治疗组对于敏感和非敏感群体的响应率。相比非敏感群体(10%)在敏感群体中存在对于阿柏西普/folfiri治疗增加的响应率(26%)。

[0142] 表1-对于PFS-预处理数据-VCAM-1和RR可评估群体使用VCAM-1定义的非敏感/敏感群体的响应率

[0143]

群体	安慰剂/Folfiri	Aflibercept/Folfiri
敏感 VCAM-1 <= 6.32 (N = 189)	3/68 (4%)	31/121 (26%)
非敏感 VCAM-1 > 6.32 (N = 94)	1/26 (4%)	7/68 (10%)
共计	4/94 (4%)	38/189 (20%)

[0144] 使用ICAM-1鉴别敏感和非敏感群体

[0145] 已确定对应144ng/mL的5.04阈值以定义分别对应具有低ICAM-1值和高ICAM-1值的个体的敏感(205个体)和非敏感群体(90个体)。

[0146] 图3和图4表示敏感和非敏感群体的PFS和OS终点的Kaplan-Meier曲线,表明相比高ICAM-1组对于低ICAM-1组更好的治疗效果。对于OS,除了与安慰剂相比更好的治疗效果为,敏感性群体显示了整体上更好的预后(在安慰剂和阿柏西普组中对于低ICAM-1组增加的OS)。

[0147] 表2显示治疗组对于敏感和非敏感群体的响应率。相比非敏感群体(9%),在敏感群体中存在对于阿柏西普/folfiri治疗增加的响应率(25%)。

[0148] 表2-对于PFS-预处理数据-ICAM-1和RR可评估群体使用ICAM-1定义的非敏感/敏感群体的响应率

[0149]

群体	安慰剂/Folfiri	Aflibercept/Folfiri
敏感 ICAM-1 <= 5.04 (N = 197)	3/63 (5%)	33/134 (25%)
非敏感 ICAM-1 > 5.04 (N = 86)	1/31 (3%)	5/55 (9%)
共计	4/94 (4%)	38/189 (20%)

[0150] 多变量分析

[0151] 多变量预测性评分0.089*ICAM-1+0.17*VCAM-1已使用分位数10%至90%作为阈

值二分化。

[0152] 敏感群体在PFS和OS方面显示出有利于阿柏西普对比安慰剂的显著差异(对于PFS的HR＝0.47且对于OS的HR＝0.66)，其相比非敏感群体增加(对于PFS的HR＝0.98且对于OS的HR＝1.04)。

[0153] 在敏感群体中阿柏西普和安慰剂之间的中值PFS差异等于2.59个月，显示相比非敏感群体更大但适度的差异(0.5个月)。

[0154] 在敏感群体中阿柏西普和安慰剂之间的中值OS差异等于3.75个月，显示相比非敏感群体更大的差异(-0.39个月)。对于非敏感群体，相比其他群体，对于安慰剂组和治疗组存在中值OS的减少(8.90个月和8.51个月)，说明除预测效果外多变量分数潜在的预后效果。

[0155] 总之，相比非敏感群体，敏感群体显示了对于PFS和OS减少的HR，就中值而言具有适度的获得。

[0156] 图5和图6表示敏感群体和非敏感群体PFS和OS终点的Kaplan-Meier曲线，说明相比高评分组对于低评分组更好的治疗效果。对于OS，除与安慰剂相比更好的治疗效果外，敏感群体显示了整体上更好的预后(在安慰剂和阿柏西普组中对于低评分组增加的OS)。

[0157] 使用PlGF鉴定敏感和非敏感群体

[0158] 确定对应17pg/ml的2.82阈值以定义分别对应具有低PlGF值和高PlGF值的敏感(230个体)和非敏感群体(99个体)。

[0159] 图7表示使用PlGF定义的敏感和非敏感群体的PFS终点的Kaplan-Meier曲线，其说明对于敏感和非敏感群体的PlGF的截止值的确定。

[0160] 结论

[0161] • 在单变量框架中VCAM-1和ICAM-1已被鉴别为对于PFS潜在的预测性生物标记(未调整的p-值对于VCAM-1等于0.00017且对于ICAM-1等于0.0043)。

[0162] • 显示潜在预测性的第三种生物标志物是通过ELISA测量的PlGF(未调整的p-值＝0.075)。

[0163] • VCAM-1和ICAM-1的线性组合已鉴定为对于PFS是潜在预测性的。

[0001] 序列表

[0002] <110> 赛诺菲(SANOFI)

[0003] <120> 通过测量血浆生物标记的水平预测疑似患有癌症的患者使用阿柏西普的治疗的结果的方法

[0004] <130> FR2015-020

[0005] <160> 4

[0006] <170> PatentIn版本3.5

[0007] <210> 1

[0008] <211> 739

[0009] <212> PRT

[0010] <213> 智人(Homo sapiens)

[0011] <400> 1

[0012] Met Pro Gly Lys Met Val Val Ile Leu Gly Ala Ser Asn Ile Leu Trp

[0013] 1 5 10 15

[0014] Ile Met Phe Ala Ala Ser Gln Ala Phe Lys Ile Glu Thr Thr Pro Glu

[0015] 20 25 30

[0016] Ser Arg Tyr Leu Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Ser Leu Thr Cys Ser

[0017] 35 40 45

[0018] Thr Thr Gly Cys Glu Ser Pro Phe Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp

[0019] 50 55 60

[0020] Ser Pro Leu Asn Gly Lys Val Thr Asn Glu Gly Thr Thr Ser Thr Leu

[0021] 65 70 75 80

[0022] Thr Met Asn Pro Val Ser Phe Gly Asn Glu His Ser Tyr Leu Cys Thr

[0023] 85 90 95

[0024] Ala Thr Cys Glu Ser Arg Lys Leu Glu Lys Gly Ile Gln Val Glu Ile

[0025] 100 105 110

[0026] Tyr Ser Phe Pro Lys Asp Pro Glu Ile His Leu Ser Gly Pro Leu Glu

[0027] 115 120 125

[0028] Ala Gly Lys Pro Ile Thr Val Lys Cys Ser Val Ala Asp Val Tyr Pro

[0029] 130 135 140

[0030] Phe Asp Arg Leu Glu Ile Asp Leu Leu Lys Gly Asp His Leu Met Lys

[0031] 145 150 155 160

[0032] Ser Gln Glu Phe Leu Glu Asp Ala Asp Arg Lys Ser Leu Glu Thr Lys

[0033] 165 170 175

[0034] Ser Leu Glu Val Thr Phe Thr Pro Val Ile Glu Asp Ile Gly Lys Val

[0035] 180 185 190

[0036] Leu Val Cys Arg Ala Lys Leu His Ile Asp Glu Met Asp Ser Val Pro

[0037] 195 200 205

[0038] Thr Val Arg Gln Ala Val Lys Glu Leu Gln Val Tyr Ile Ser Pro Lys
[0039] 210 215 220
[0040] Asn Thr Val Ile Ser Val Asn Pro Ser Thr Lys Leu Gln Glu Gly Gly
[0041] 225 230 235 240
[0042] Ser Val Thr Met Thr Cys Ser Ser Glu Gly Leu Pro Ala Pro Glu Ile
[0043] 245 250 255
[0044] Phe Trp Ser Lys Lys Leu Asp Asn Gly Asn Leu Gln His Leu Ser Gly
[0045] 260 265 270
[0046] Asn Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ala Met Arg Met Glu Asp Ser Gly Ile
[0047] 275 280 285
[0048] Tyr Val Cys Glu Gly Val Asn Leu Ile Gly Lys Asn Arg Lys Glu Val
[0049] 290 295 300
[0050] Glu Leu Ile Val Gln Glu Lys Pro Phe Thr Val Glu Ile Ser Pro Gly
[0051] 305 310 315 320
[0052] Pro Arg Ile Ala Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Met Leu Thr Cys Ser
[0053] 325 330 335
[0054] Val Met Gly Cys Glu Ser Pro Ser Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp
[0055] 340 345 350
[0056] Ser Pro Leu Ser Gly Lys Val Arg Ser Glu Gly Thr Asn Ser Thr Leu
[0057] 355 360 365
[0058] Thr Leu Ser Pro Val Ser Phe Glu Asn Glu His Ser Tyr Leu Cys Thr
[0059] 370 375 380
[0060] Val Thr Cys Gly His Lys Lys Leu Glu Lys Gly Ile Gln Val Glu Leu
[0061] 385 390 395 400
[0062] Tyr Ser Phe Pro Arg Asp Pro Glu Ile Glu Met Ser Gly Gly Leu Val
[0063] 405 410 415
[0064] Asn Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Val Pro Ser Val Tyr Pro
[0065] 420 425 430
[0066] Leu Asp Arg Leu Glu Ile Glu Leu Leu Lys Gly Glu Thr Ile Leu Glu
[0067] 435 440 445
[0068] Asn Ile Glu Phe Leu Glu Asp Thr Asp Met Lys Ser Leu Glu Asn Lys
[0069] 450 455 460
[0070] Ser Leu Glu Met Thr Phe Ile Pro Thr Ile Glu Asp Thr Gly Lys Ala
[0071] 465 470 475 480
[0072] Leu Val Cys Gln Ala Lys Leu His Ile Asp Asp Met Glu Phe Glu Pro
[0073] 485 490 495
[0074] Lys Gln Arg Gln Ser Thr Gln Thr Leu Tyr Val Asn Val Ala Pro Arg
[0075] 500 505 510
[0076] Asp Thr Thr Val Leu Val Ser Pro Ser Ser Ile Leu Glu Glu Gly Ser

[0077] 515 520 525

[0078] Ser Val Asn Met Thr Cys Leu Ser Gln Gly Phe Pro Ala Pro Lys Ile

[0079] 530 535 540

[0080] Leu Trp Ser Arg Gln Leu Pro Asn Gly Glu Leu Gln Pro Leu Ser Glu

[0081] 545 550 555 560

[0082] Asn Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ser Thr Lys Met Glu Asp Ser Gly Val

[0083] 565 570 575

[0084] Tyr Leu Cys Glu Gly Ile Asn Gln Ala Gly Arg Ser Arg Lys Glu Val

[0085] 580 585 590

[0086] Glu Leu Ile Ile Gln Val Thr Pro Lys Asp Ile Lys Leu Thr Ala Phe

[0087] 595 600 605

[0088] Pro Ser Glu Ser Val Lys Glu Gly Asp Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr

[0089] 610 615 620

[0090] Cys Gly Asn Val Pro Glu Thr Trp Ile Ile Leu Lys Lys Lys Ala Glu

[0091] 625 630 635 640

[0092] Thr Gly Asp Thr Val Leu Lys Ser Ile Asp Gly Ala Tyr Thr Ile Arg

[0093] 645 650 655

[0094] Lys Ala Gln Leu Lys Asp Ala Gly Val Tyr Glu Cys Glu Ser Lys Asn

[0095] 660 665 670

[0096] Lys Val Gly Ser Gln Leu Arg Ser Leu Thr Leu Asp Val Gln Gly Arg

[0097] 675 680 685

[0098] Glu Asn Asn Lys Asp Tyr Phe Ser Pro Glu Leu Leu Val Leu Tyr Phe

[0099] 690 695 700

[0100] Ala Ser Ser Leu Ile Ile Pro Ala Ile Gly Met Ile Ile Tyr Phe Ala

[0101] 705 710 715 720

[0102] Arg Lys Ala Asn Met Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Val Glu Ala Gln Lys

[0103] 725 730 735

[0104] Ser Lys Val

[0105] <210> 2

[0106] <211> 532

[0107] <212> PRT

[0108] <213> 智人(Homo sapiens)

[0109] <400> 2

[0110] Met Ala Pro Ser Ser Pro Arg Pro Ala Leu Pro Ala Leu Leu Val Leu

[0111] 1 5 10 15

[0112] Leu Gly Ala Leu Phe Pro Gly Pro Gly Asn Ala Gln Thr Ser Val Ser

[0113] 20 25 30

[0114] Pro Ser Lys Val Ile Leu Pro Arg Gly Gly Ser Val Leu Val Thr Cys

[0115] 35 40 45

[0116] Ser Thr Ser Cys Asp Gln Pro Lys Leu Leu Gly Ile Glu Thr Pro Leu
[0117] 50 55 60
[0118] Pro Lys Lys Glu Leu Leu Leu Pro Gly Asn Asn Arg Lys Val Tyr Glu
[0119] 65 70 75 80
[0120] Leu Ser Asn Val Gln Glu Asp Ser Gln Pro Met Cys Tyr Ser Asn Cys
[0121] 85 90 95
[0122] Pro Asp Gly Gln Ser Thr Ala Lys Thr Phe Leu Thr Val Tyr Trp Thr
[0123] 100 105 110
[0124] Pro Glu Arg Val Glu Leu Ala Pro Leu Pro Ser Trp Gln Pro Val Gly
[0125] 115 120 125
[0126] Lys Asn Leu Thr Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Gly Ala Pro Arg Ala
[0127] 130 135 140
[0128] Asn Leu Thr Val Val Leu Leu Arg Gly Glu Lys Glu Leu Lys Arg Glu
[0129] 145 150 155 160
[0130] Pro Ala Val Gly Glu Pro Ala Glu Val Thr Thr Thr Val Leu Val Arg
[0131] 165 170 175
[0132] Arg Asp His His Gly Ala Asn Phe Ser Cys Arg Thr Glu Leu Asp Leu
[0133] 180 185 190
[0134] Arg Pro Gln Gly Leu Glu Leu Phe Glu Asn Thr Ser Ala Pro Tyr Gln
[0135] 195 200 205
[0136] Leu Gln Thr Phe Val Leu Pro Ala Thr Pro Pro Gln Leu Val Ser Pro
[0137] 210 215 220
[0138] Arg Val Leu Glu Val Asp Thr Gln Gly Thr Val Val Cys Ser Leu Asp
[0139] 225 230 235 240
[0140] Gly Leu Phe Pro Val Ser Glu Ala Gln Val His Leu Ala Leu Gly Asp
[0141] 245 250 255
[0142] Gln Arg Leu Asn Pro Thr Val Thr Tyr Gly Asn Asp Ser Phe Ser Ala
[0143] 260 265 270
[0144] Lys Ala Ser Val Ser Val Thr Ala Glu Asp Glu Gly Thr Gln Arg Leu
[0145] 275 280 285
[0146] Thr Cys Ala Val Ile Leu Gly Asn Gln Ser Gln Glu Thr Leu Gln Thr
[0147] 290 295 300
[0148] Val Thr Ile Tyr Ser Phe Pro Ala Pro Asn Val Ile Leu Thr Lys Pro
[0149] 305 310 315 320
[0150] Glu Val Ser Glu Gly Thr Glu Val Thr Val Lys Cys Glu Ala His Pro
[0151] 325 330 335
[0152] Arg Ala Lys Val Thr Leu Asn Gly Val Pro Ala Gln Pro Leu Gly Pro
[0153] 340 345 350
[0154] Arg Ala Gln Leu Leu Leu Lys Ala Thr Pro Glu Asp Asn Gly Arg Ser

[0155] 355 360 365

[0156] Phe Ser Cys Ser Ala Thr Leu Glu Val Ala Gly Gln Leu Ile His Lys

[0157] 370 375 380

[0158] Asn Gln Thr Arg Glu Leu Arg Val Leu Tyr Gly Pro Arg Leu Asp Glu

[0159] 385 390 395 400

[0160] Arg Asp Cys Pro Gly Asn Trp Thr Trp Pro Glu Asn Ser Gln Gln Thr

[0161] 405 410 415

[0162] Pro Met Cys Gln Ala Trp Gly Asn Pro Leu Pro Glu Leu Lys Cys Leu

[0163] 420 425 430

[0164] Lys Asp Gly Thr Phe Pro Leu Pro Ile Gly Glu Ser Val Thr Val Thr

[0165] 435 440 445

[0166] Arg Asp Leu Glu Gly Thr Tyr Leu Cys Arg Ala Arg Ser Thr Gln Gly

[0167] 450 455 460

[0168] Glu Val Thr Arg Lys Val Thr Val Asn Val Leu Ser Pro Arg Tyr Glu

[0169] 465 470 475 480

[0170] Ile Val Ile Ile Thr Val Val Ala Ala Ala Val Ile Met Gly Thr Ala

[0171] 485 490 495

[0172] Gly Leu Ser Thr Tyr Leu Tyr Asn Arg Gln Arg Lys Ile Lys Lys Tyr

[0173] 500 505 510

[0174] Arg Leu Gln Gln Ala Gln Lys Gly Thr Pro Met Lys Pro Asn Thr Gln

[0175] 515 520 525

[0176] Ala Thr Pro Pro

[0177] 530

[0178] <210> 3

[0179] <211> 170

[0180] <212> PRT

[0181] <213> 智人(Homo sapiens)

[0182] <400> 3

[0183] Met Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly

[0184] 1 5 10 15

[0185] Leu Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly

[0186] 20 25 30

[0187] Asn Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly

[0188] 35 40 45

[0189] Arg Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu

[0190] 50 55 60

[0191] Tyr Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu

[0192] 65 70 75 80

[0193] Leu Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro

[0194] 85 90 95

[0195] Val Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly

[0196] 100 105 110

[0197] Asp Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys

[0198] 115 120 125

[0199] Glu Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro

[0200] 130 135 140

[0201] Lys Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys

[0202] 145 150 155 160

[0203] His Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg

[0204] 165 170

[0205] <210> 4

[0206] <211> 149

[0207] <212> PRT

[0208] <213> 智人(Homo sapiens)

[0209] <400> 4

[0210] Met Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly

[0211] 1 5 10 15

[0212] Leu Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly

[0213] 20 25 30

[0214] Asn Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly

[0215] 35 40 45

[0216] Arg Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu

[0217] 50 55 60

[0218] Tyr Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu

[0219] 65 70 75 80

[0220] Leu Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro

[0221] 85 90 95

[0222] Val Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly

[0223] 100 105 110

[0224] Asp Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys

[0225] 115 120 125

[0226] Glu Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Cys Gly Asp

[0227] 130 135 140

[0228] Ala Val Pro Arg Arg

[0229] 145

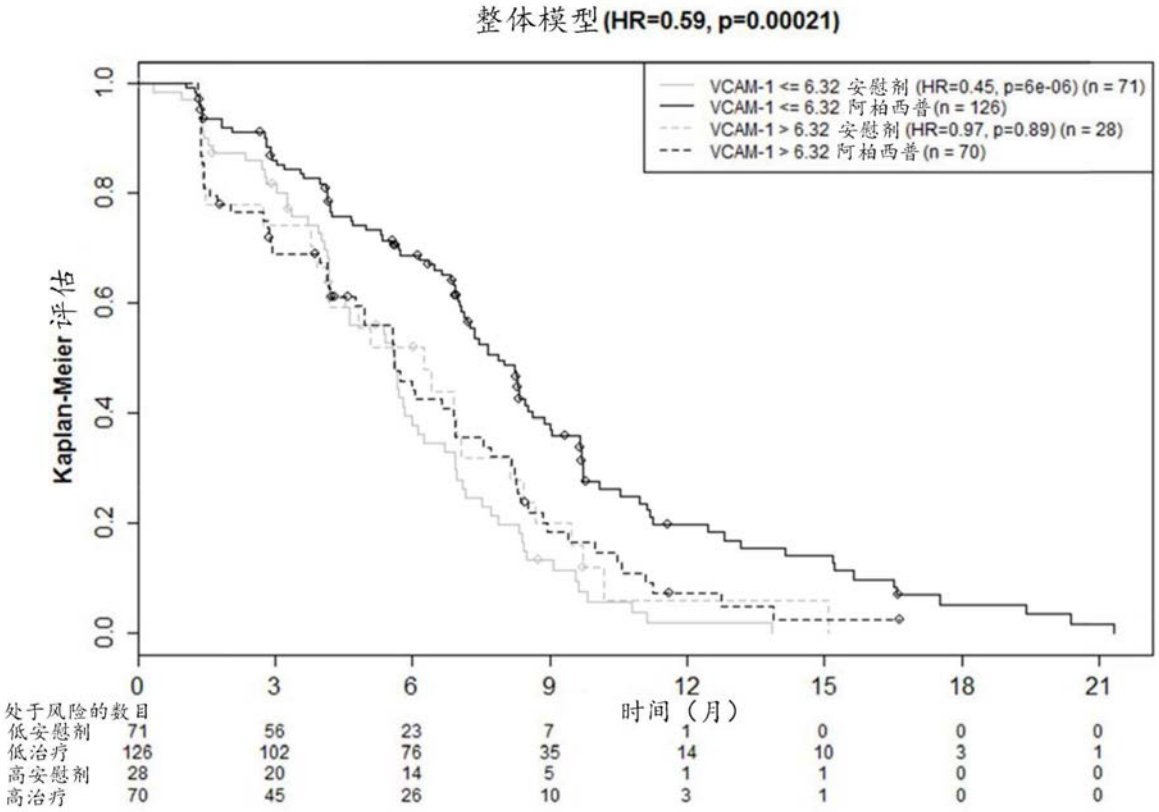
整体模型(HR=0.59, p=0.00021)
VCAM-1 <= 6.32 安慰剂 (HR=0.45, p=6e-06) (n = 71)
VCAM-1 <= 6.32 阿柏西普 (n = 126)
VCAM-1 > 6.32 安慰剂 (HR=0.97, p=0.89) (n = 28)
VCAM-1 > 6.32 阿柏西普 (n = 70)
Kaplan-Meier 评估
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
3
6
9
12
15
18
21
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 71 56 23 7 1 0 0 0
低治疗 126 102 76 35 14 10 3 1
高安慰剂 28 20 14 5 1 1 0 0
高治疗 70 45 26 10 3 1 0 0

图1

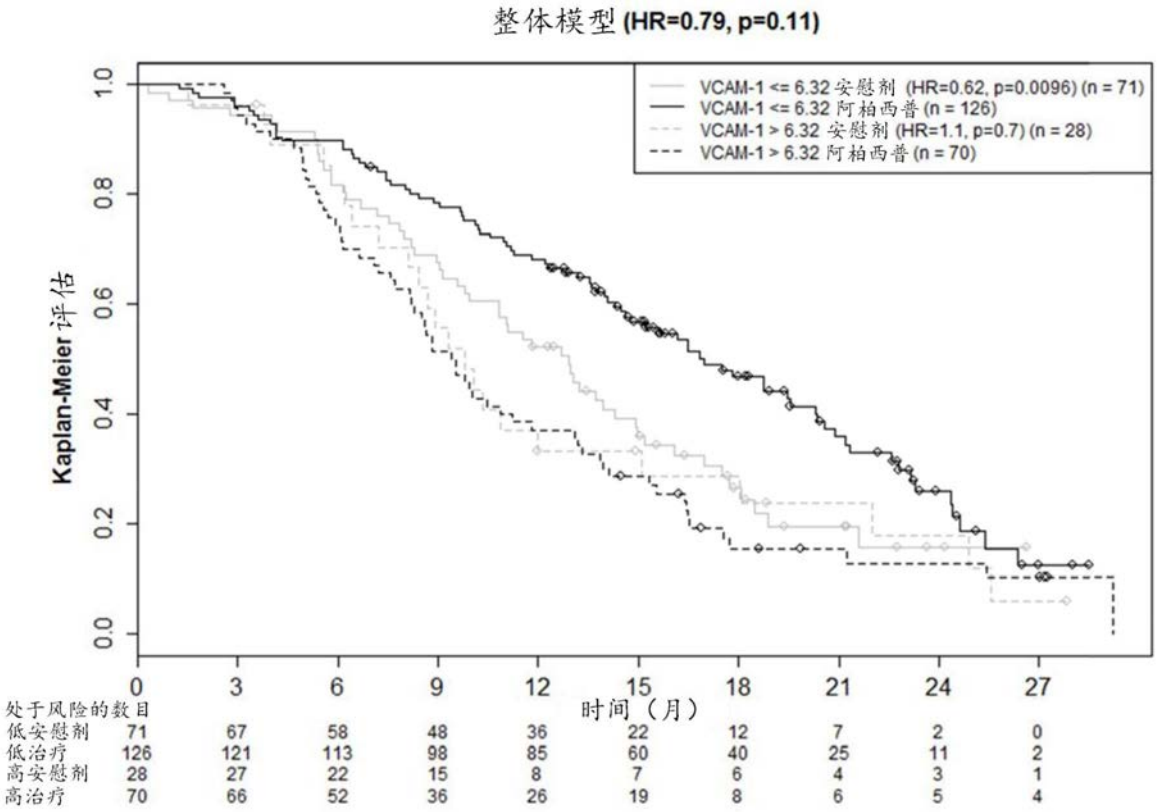
整体模型 (HR=0.79, p=0.11)
VCAM-1 <= 6.32 安慰剂 (HR=0.62, p=0.0096) (n = 71)
VCAM-1 <= 6.32 阿柏西普 (n = 126)
VCAM-1 > 6.32 安慰剂 (HR=1.1, p=0.7) (n = 28)
VCAM-1 > 6.32 阿柏西普 (n = 70)
Kaplan-Meier 评估
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 71 67 58 48 36 22 12 7 2 0
低治疗 126 121 113 98 85 60 40 25 11 2
高安慰剂 28 27 22 15 8 7 6 4 3 1
高治疗 70 66 52 36 26 19 8 6 5 4

图2

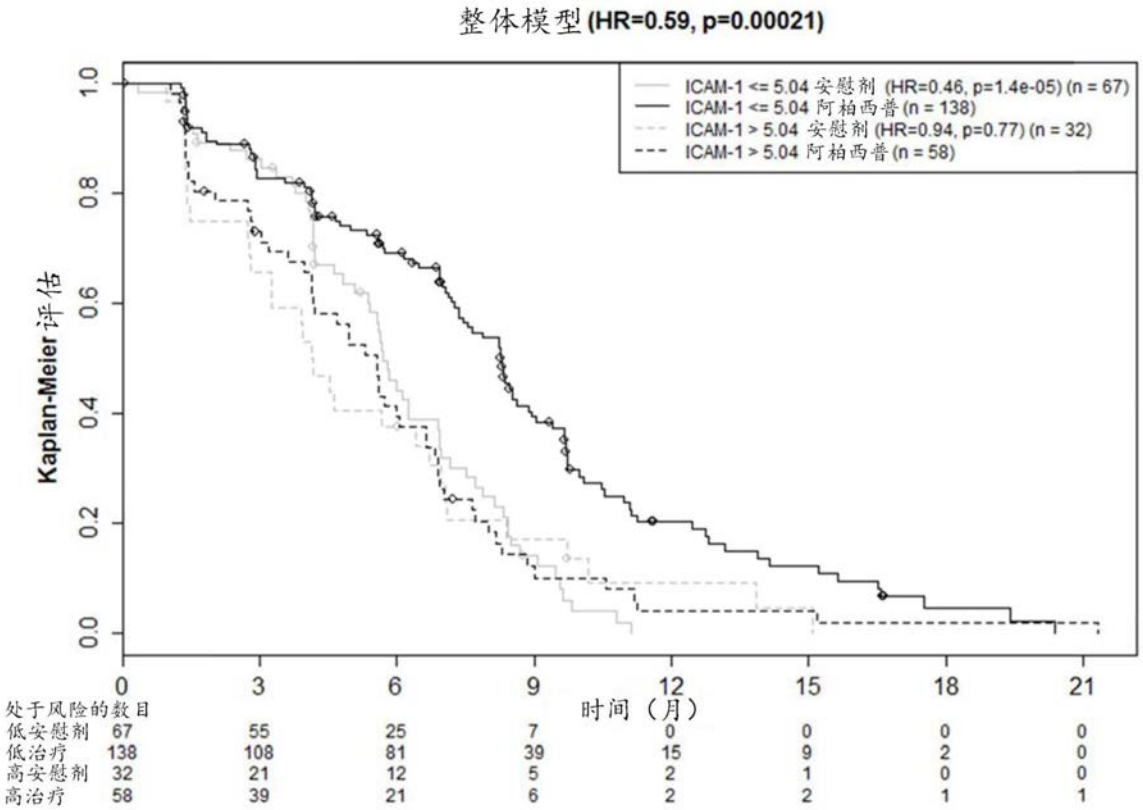
整体模型(HR=0.59, p=0.00021)
ICAM-1 <= 5.04 安慰剂 (HR=0.46, p=1.4e-05) (n = 67)
ICAM-1 <= 5.04 阿柏西普 (n = 138)
ICAM-1 > 5.04 安慰剂 (HR=0.94, p=0.77) (n = 32)
ICAM-1 > 5.04 阿柏西普 (n = 58)
Kaplan-Meier评估
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
3
6
9
12
15
18
21
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 67 55 25 7 0 0 0 0
低治疗 138 108 81 39 15 9 2 0
高安慰剂 32 21 12 5 2 1 0 0
高治疗 58 39 21 6 2 2 1 1

图3

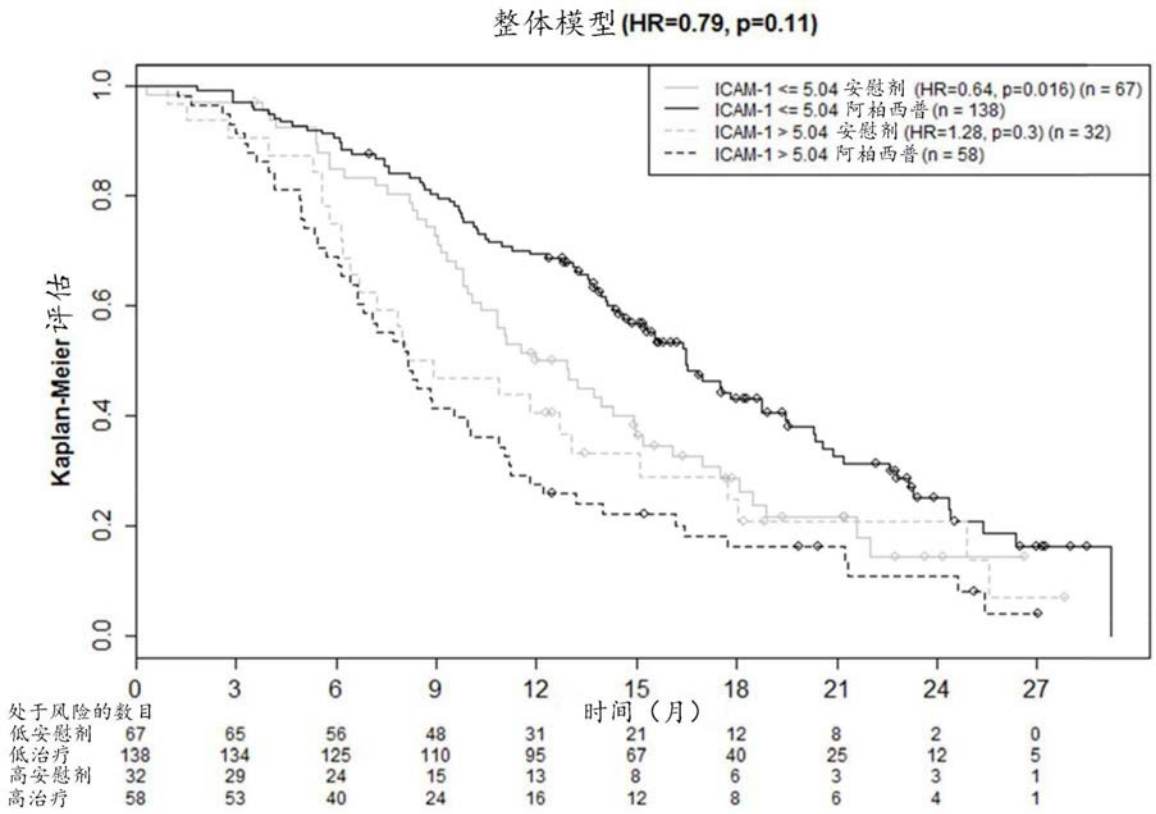
整体模型(HR=0.79, p=0.11)
ICAM-1 <= 5.04 安慰剂 (HR=0.64, p=0.016) (n = 67)
ICAM-1 <= 5.04 阿柏西普 (n = 138)
ICAM-1 > 5.04 安慰剂 (HR=1.28, p=0.3) (n = 32)
ICAM-1 > 5.04 阿柏西普 (n = 58)
Kaplan-Meier 评估
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 67 65 56 48 31 21 12 8 2 0
低治疗 138 134 125 110 95 67 40 25 12 5
高安慰剂 32 29 24 15 13 8 6 3 3 1
高治疗 58 53 40 24 16 12 8 6 4 1

图4

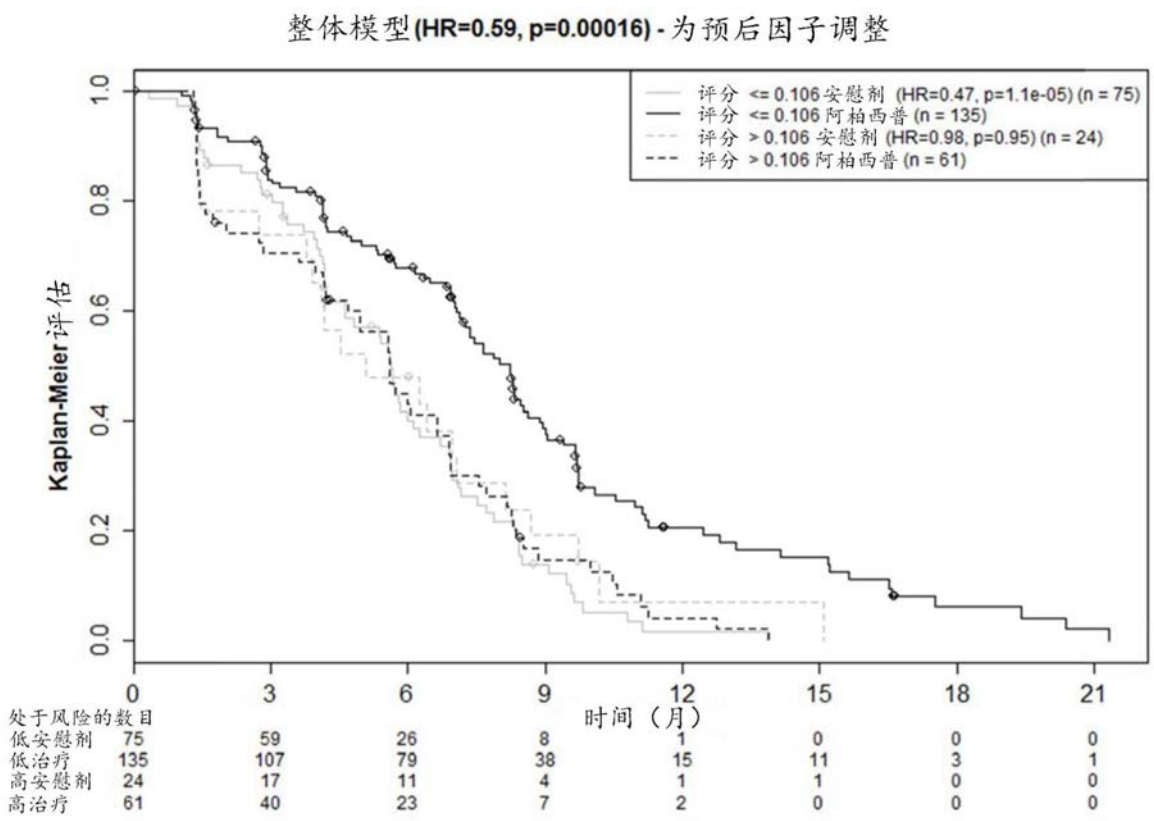
整体模型(HR=0.59, p=0.00016) - 为预后因子调整
评分 <= 0.106 安慰剂 (HR=0.47, p=1.1e-05) (n = 75)
评分 <= 0.106 阿柏西普 (n = 135)
评分 > 0.106 安慰剂 (HR=0.98, p=0.95) (n = 24)
评分 > 0.106 阿柏西普 (n = 61)
Kaplan-Meier评估
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15 18 21
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 75 59 26 8 1 0 0 0
低治疗 135 107 79 38 15 11 3 1
高安慰剂 24 17 11 4 1 1 0 0
高治疗 61 40 23 7 2 0 0 0

图5

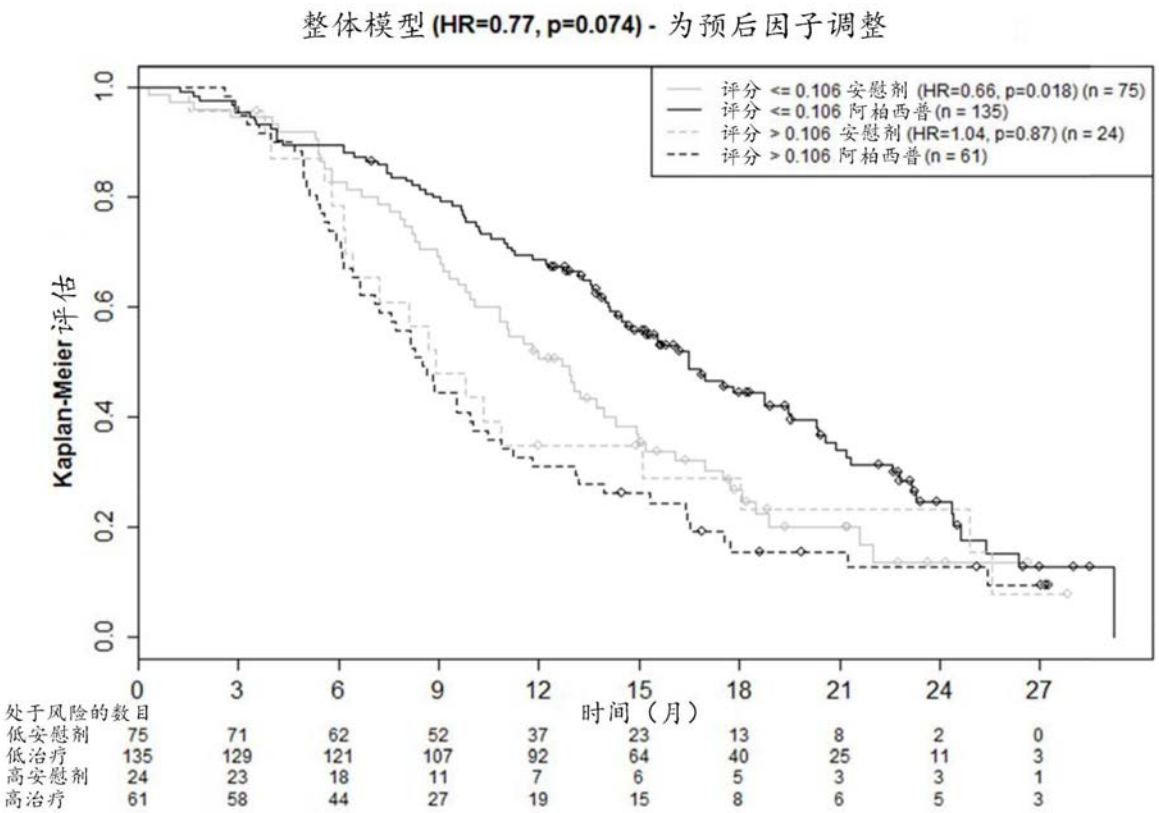
整体模型 (HR=0.77, p=0.074) - 为预后因子调整
评分 <= 0.106 安慰剂 (HR=0.66, p=0.018) (n = 75)
评分 <= 0.106 阿柏西普 (n = 135)
评分 > 0.106 安慰剂 (HR=1.04, p=0.87) (n = 24)
评分 > 0.106 阿柏西普 (n = 61)
Kaplan-Meier 评估
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 75 71 62 52 37 23 13 8 2 0
低治疗 135 129 121 107 92 64 40 25 11 3
高安慰剂 24 23 18 11 7 6 5 3 3 1
高治疗 61 58 44 27 19 15 8 6 5 3

图6

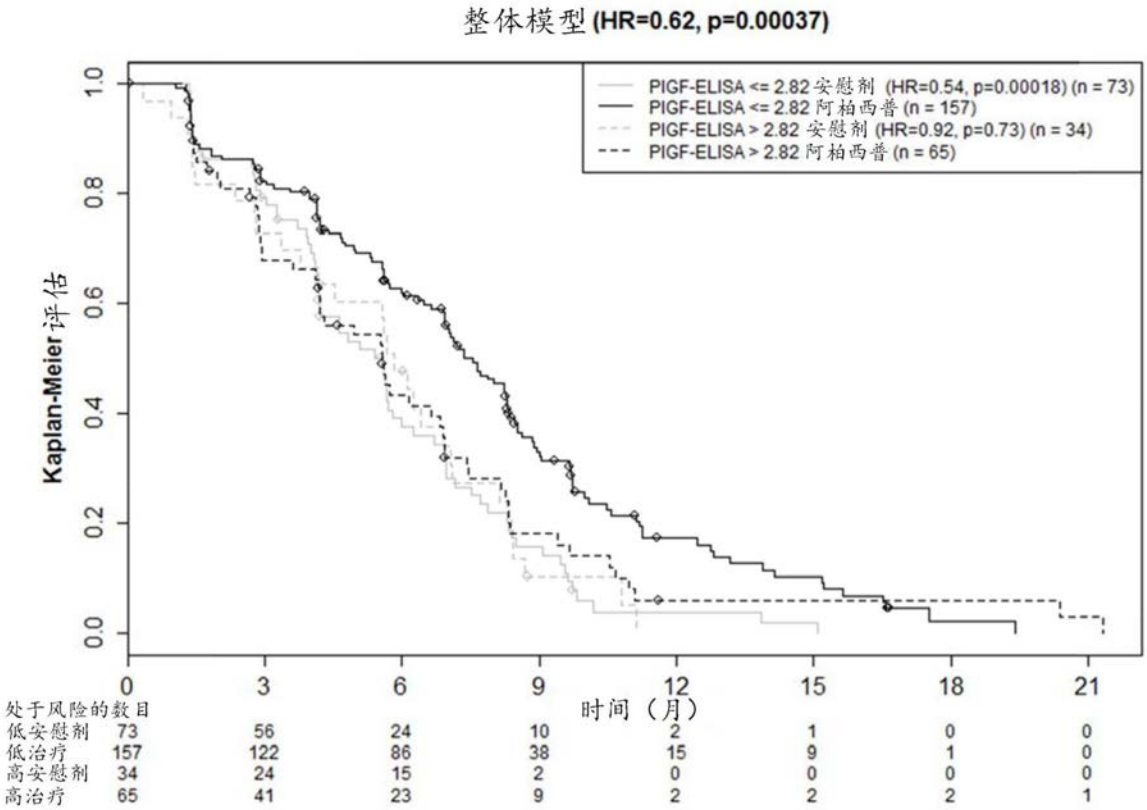
整体模型 (HR=0.62, p=0.00037)
PIGF-ELISA <= 2.82 安慰剂 (HR=0.54, p=0.00018) (n = 73)
PIGF-ELISA <= 2.82 阿柏西普 (n = 157)
PIGF-ELISA > 2.82 安慰剂 (HR=0.92, p=0.73) (n = 34)
PIGF-ELISA > 2.82 阿柏西普 (n = 65)
Kaplan-Meier 评估
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
3
6
9
12
15
18
21
时间（月）
处于风险的数目
低安慰剂 73 56 24 10 2 1 0 0
低治疗 157 122 86 38 15 9 1 0
高安慰剂 34 24 15 2 0 0 0 0
高治疗 65 41 23 9 2 2 2 1

图7