



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109790219 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201780055437.7

(72)发明人 乔斯坦·达勒 西蒙·特纳

(22)申请日 2017.09.15

(74)专利代理机构 上海申新律师事务所 31272
代理人 董科

(30)优先权数据

- 16189191.6 2016.09.16 EP
- 17164164.0 2017.03.31 EP
- 17170641.9 2017.05.11 EP
- 17175768.5 2017.06.13 EP

(51)Int.Cl.

- C07K 16/28(2006.01)
- C07K 16/30(2006.01)
- A61K 51/10(2006.01)
- A61K 39/395(2006.01)
- A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/073336 2017.09.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/050851 EN 2018.03.22

(71)申请人 诺帝克纳诺维科特公司
地址 挪威奥斯陆

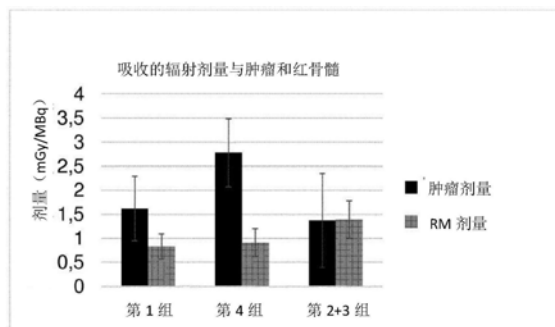
权利要求书3页 说明书32页 附图8页

(54)发明名称

使用lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗非霍奇金淋巴瘤

(57)摘要

本发明涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan在治疗非霍奇金淋巴瘤中的用途。本发明的多个方面包括具有特定浓度、预处理和预给药的特定给药模式。



1. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 根据临床相关给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 所述给药模式包括向有需要的人施用 $10\text{--}20\text{MBq/kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

2. 根据权利要求1所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

a) 预给药 $20\text{--}100\text{mg/m}^2$ lilotomab, 然后

b) 施用 $10\text{--}20\text{MBq/kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

3. 根据权利要求1或2所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 15MBq/kg 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 20MBq/kg 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

5. 根据权利要求2至4中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 20mg/m^2 施用lilotomab。

6. 根据权利要求2至4中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 60mg/m^2 施用lilotomab。

7. 根据权利要求2至4中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 100mg/m^2 施用lilotomab。

8. 根据权利要求2至4中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 以 40mg/患者 施用lilotomab。

9. 根据权利要求2至8中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前, 不到24小时内完成预给药lilotomab。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 在步骤a) 前还包括预处理步骤, 其中所述预处理步骤包括一次, 两次, 三次或更多次施用 375mg/m^2 利妥昔单抗以进行的预处理。

11. 根据权利要求10所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的28天和21天施用 375mg/m^2 利妥昔单抗。

12. 根据权利要求10所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用 375mg/m^2 利妥昔单抗。

13. 根据权利要求10或12所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天输注 375mg/m^2 利妥昔单抗并且在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前不到4小时内再次输注 375mg/m^2 利妥昔单抗。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 所述淋巴瘤是一种亚型, 选自由以下组成的组: 滤泡I-III A级、边缘区、小淋巴细胞、淋巴浆细胞、AML、CLL、BLBCL、具有11Q23/MLL易位的AML和套细胞。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, 其特征在于, 患者在用利妥昔单抗治疗后复发。

16. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab, 其特征在于, lilotomab根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

- a) 预给药20-100mg/m²lilotomab, 然后
- b) 施用10-20MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

17. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合, 其特征在于, lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

- a) 预给药20-100mg/m²lilotomab, 然后
- b) 施用10-20MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

18. 一种用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab, 其特征在于, 在¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以20-100mg/m²的剂量施用lilotomab。

19. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, 其特征在于, ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²lilotomab, 接着

- b) 施用15MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

20. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, 其特征在于, ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²lilotomab, 接着

- b) 施用20MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

21. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, 其特征在于, ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药60mg/m²lilotomab, 接着

- b) 施用15MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

22. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, 其特征在于, ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药 $60\text{mg}/\text{m}^2$ lilotomab,接着

b) 施用 $20\text{MBq}/\text{kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

23. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其特征在於, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药 $40\text{mg}/$ 患者lilotomab,接着

b) 施用 $15\text{MBq}/\text{kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

24. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其特征在於, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,所述给药模式包括向有需要的人

0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗以进行预处理,

a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药 $40\text{mg}/$ 患者lilotomab,接着

b) 施用 $20\text{MBq}/\text{kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

25. 一种药物组合物,其特征在於,每毫升包含: 0.75mg 镓(^{177}Lu) lilotomab satetraxetan, 0.46mg 乙酸铵和痕量 HCl_3 。

26. 一种药物组合物,其特征在於,每毫升包含: 30.86mg 抗坏血酸钠, 0.31mg DTPA, 0.17mg 氢氧化钠, 60.82mg 重组人白蛋白, 3.32mg 磷酸二氢钠水合物和 4.34mg 氯化钠,其中pH值调整为 $6.9-7.0$ 。

27. 一种药物组合物,其特征在於,包含: 14% 的根据权利要求25所述的药物组合物和 86% 的根据权利要求26所述的药物组合物。

27. 一种药物组合物,其特征在於,每毫升包含: 5mg Lilotomab, 12.7mg 磷酸氢二钠二水合物, 0.7mg 磷酸二氢钠二水合物, 0.5mg 氯化钠, 50mg 蔗糖, 0.2mg 聚山梨醇酯20和 1mL 注射用水。

28. 一种根据权利要求25至27中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的药物组合物。

使用lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗非霍奇金淋巴瘤

技术领域

[0001] 本发明涉及与¹⁷⁷Lu结合的单克隆抗体在治疗非霍奇金淋巴瘤中的用途。本发明的多个方面包括以特定浓度、预处理和预给药进行的特定给药模式，其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan是中心药物。

背景技术

[0002] 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一组最常见的恶性血液病。NHL是一组多样化的血癌，包括除霍奇金淋巴瘤外的任何类型的淋巴瘤。NHL是由淋巴细胞，一种白细胞，发展而来的肿瘤。NHL在临床表现、形态学外观、免疫学和分子表型上各不相同。各种型代表在不同分化阶段停滞的肿瘤性淋巴样细胞。根据NHL的自然病程，其可以归为以下几大临床类型，即惰性、侵袭性和高度侵袭性。弥漫性大B细胞和滤泡性淋巴瘤是最常见的亚型。

[0003] NHL是美国癌症的第五大常见原因，2012年估计发病率为70,130例。滤泡中心细胞淋巴瘤是第二常见的亚型，约占所有NHL的40%。自1950年以来，NHL的发病率以每年约4%的速度稳步上升。治疗通常取决于淋巴瘤的类型及其阶段，以及其他预后因素。不同的治疗选择为放射疗法、化疗、免疫疗法、放射免疫疗法 (RIT) 和骨髓或外周干细胞移植。在B细胞和滤泡性淋巴瘤的治疗中，使用利妥昔单抗 (免疫疗法) 与化学疗法或例如CHOP (环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松) 药物组合的方案。

[0004] 尽管患有复发性惰性淋巴瘤的患者可能会对利妥昔单抗，化疗联合利妥昔单抗或其它化疗组合产生反应，但是每次复发时反应的比例都会降低。

[0005] RIT的目的是使用单克隆抗体 (MoAb) 靶向同位素以对肿瘤组织进行辐射，同时限制对正常细胞的毒性。 β 发射放射免疫结合物 (RIC) 在患有复发或难治性B细胞淋巴瘤患者中具有高水平的临床活性，这些患者包括利妥昔单抗和化疗难以治疗的患者。临床数据证实与非放射性免疫疗法相比，RIT更具成本效益且更有效。最近，一些单臂研究已经证明，对先前未经治疗的惰性NHL患者进行前期的RIT或联合化疗治疗会产生90-100%的总体响应率，60-95%的完全响应率和持久的缓解。

[0006] 作为惰性NHL一线治疗的一部分的RIT的III期研究报道说，诱导化疗后利用⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) 进行的巩固治疗显著延长了先前未治疗的II期或IV期滤泡性淋巴瘤患者的无进展生存期。在另一项研究中，患有惰性和侵袭性NHL的患者接受四个周期的化疗，接着是高清髓剂量⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan治疗，然后是自体干细胞支持。

[0007] 随访30个月后，总生存率为87%，无事件生存率为69%。虽然给予了清髓剂量的⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan，但RIT耐受性良好。低剂量率允许RIT对血液系统恶性肿瘤有效，同时引起最小的非血液学毒性。

[0008] 当向患者给予抗CD20RIT时，在给予放射性标记的抗CD20抗体之前立即给予患者大量未标记的冷抗CD20抗体。可能通过部分饱和血液和脾脏中易于接近的B细胞并允许足够的放射性标记的抗体绕过这些位点并穿透较不易接近的区室，例如淋巴结和大肿瘤块，

这样的引发剂量对于优化肿瘤中放射性标记的抗体浓度是必要的。

[0009] 然而,长时间过多的冷抗CD20抗体可导致肿瘤细胞上CD20抗原的阻断,从而降低抗CD20RIT的作用。临床和非临床研究均表明,在某些情况下,血液中相当低的利妥昔单抗浓度可降低肿瘤细胞靶向,从而损害CD20指导的RIT的临床功效。该问题的解决方案可能是在RIT之前的最后治疗周期开始省略冷利妥昔单抗。或者,人们可以选择靶向另一种B细胞表面抗原,例如CD37。

[0010] 先前已经使用¹³¹I标记的鼠单克隆抗体(MB-1)在小鼠模型和患有低、中、高风险NHL的患者中探索了以CD37作为靶抗原的RIT。将CD37抗体与CD20抗体进行比较,发现与CD20相比,CD37的¹³¹I标记的RIC的内化和降解的级别更高。

[0011] 此外,59%的CD20患者和50%的CD37患者获得了有利的生物分布。CD37的获得有利的生物分布所必需的抗体的冷引发量要高于CD20。用(针对CD37抗体的)¹³¹I-MB-1治疗的所有6名患者具有完全反应,并且其中3名患者接受了骨髓移植。用¹³¹I标记的针对CD20的抗体治疗的12名患者具有完全反应,并且其中11名患者需要骨髓移植。尽管在该研究中观察到了临床反应,但是评估发现CD20的数据略微优于CD37。

[0012] 因此选择CD20作为用于进一步开发市售放射免疫结合物(RIC)的靶抗原。这一开发导致FDA于2003年批准了Bexxar和Zevalin。目前尚未用RIC对靶向CD37作出后续努力。然而,Trubion Pharmaceuticals公司开发了一种非放射性CD37结合小模块化免疫药物,其可诱导针对B细胞白血病/淋巴瘤细胞系和原发性慢性淋巴细胞白血病细胞的细胞凋亡和抗体依赖性细胞毒性。因此,先前的研究表明CD37是免疫疗法和RIT的有效靶标。

[0013] ¹³¹I-标记的氯胺T方法用于上述CD37RIT的早期研究中。如果抗原-抗体复合物被内化,则细胞中不包含用非水溶性碘化试剂或氯胺T方法标记的抗体¹³¹I。在细胞内,核素通过细胞内酶从抗体中除去并扩散出肿瘤细胞。已经显示了与CD22抗体相同的所谓的脱卤作用,其也被内化。

[0014] 然而,用具有所谓的螯合剂的抗体标记的金属放射性核素更稳定,并且更高程度地保持包含在细胞内。通过使用金属放射性核素,内化抗原可用于肿瘤靶向,并且肿瘤摄取也可高于非内化抗体。

[0015] 在挪威镭医院,一种抗体(lilotomab,也称为HH1)是在20世纪80年代针对CD37开发的。Lilotomab和抗CD20抗体利妥昔单抗已用¹²⁵I和¹¹¹In标记,并在与淋巴瘤细胞系温育4天后测量细胞结合活性。结果表明,通过用¹¹¹In或¹⁷⁷Lu等金属核素标记可以避免RIC分解代谢的问题。

[0016] 目前在治疗中使用的最常见的放射性药物使用崩解的物质,导致β粒子的发射。β粒子是原子核发射的电子。批准用于治疗的β发射体包括碘-131(T_{1/2}=8天),钷-90(T_{1/2}=2.7天)和镱-177(T_{1/2}=6.7天)。已经选择¹⁷⁷Lu用于Betalutin,因为已经证明¹⁷⁷Lu适合于标记抗体并具有发射的β粒子的适当能量(E_{max}=0.497MeV,T_{1/2}=6.7天)。此外,¹⁷⁷Lu具有低丰度的光子,具有几乎理想的成像能量(E=113keV,丰度=6.5%;E=208keV,丰度=11%)。

[0017] Beticutin(通过螯合剂p-SCN-苄基-DOTA用¹⁷⁷Lu标记的lilotomab,或¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan)由Nordic Nanovector与挪威镭医院合作开发,用于治疗复发性NHL。

[0018] RIT允许将治疗剂量的辐射直接递送至肿瘤细胞的DNA处。放射性核素¹⁷⁷Lu是β-粒子发射体。β粒子是具有能量的电子,并且在组织中分布广泛,适于治疗NHL。吸收的辐射导致DNA损伤和肿瘤细胞死亡。从放射性标记的抗体发射的辐射不仅影响抗体结合细胞,还影响邻近细胞。RIT的这种作用机制可能特别有益于治疗患有体积大或血管化不良的肿瘤的患者。

[0019] 已经测试了Betalutin在细胞和小鼠中的靶向,治疗和毒性作用。同利妥昔单抗与CD20具有结合特性一样,Lilotomab与CD37具有相似或更好的结合特性。针对单细胞的治疗显示出Betalutin具有比¹⁷⁷Lu-利妥昔单抗更好的效果。在骨髓中具有肿瘤细胞的SCID小鼠中,Betalutin的最大耐受剂量(MTD)为50-100MBq/kg(Dahle等人,2013)。在骨髓中没有肿瘤细胞的裸鼠的研究中,MTD高于500MBq/kg(Repetto等人,2015)。

[0020] Betalutin的生物分布研究显示,肿瘤摄取和正常器官摄取与¹⁷⁷Lu-利妥昔单抗的摄取相似。迄今为止的临床前数据表明,Betalutin具有合适的生物分布特征,在肿瘤细胞中具有高摄取,同时小鼠模型的功效结果显示出潜在有趣的临床结果的前景。

[0021] 因此,¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan是治疗非霍奇金淋巴瘤的候选药物。

[0022] 然而,在¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan可用于一般人群之前存在严重的挑战。

[0023] 这些挑战涉及与例如¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的血液学毒性相关的问题,以及涉及发现具有更高活性水平的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的最佳方式,以更有可能在患者中获得部分或完全反应。

[0024] 令人惊奇的是,现在已经克服了这些挑战。

发明内容

[0025] 本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后是10-50MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0026] 本发明的另一个方面涉及lilotomab用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后是10-50MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0027] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后是10-50MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0028] 本发明的另一方面涉及lilotomab用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以20-250mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0029] 本发明的另一方面涉及治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括以给药模式施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后是10-50MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0030] 本发明的一个实施例涉及以选自10MBq/kg, 12.5MBq/kg, 15MBq/kg, 17.5MBq/kg, 20MBq/kg, 25MBq/kg, 30MBq/kg, 35MBq/kg, 40MBq/kg, 45MBq/kg 和50MBq/kg中的一个浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0031] 本发明的另一个实施例涉及以选自20mg/m², 40mg/m², 50mg/m², 60 mg/m², 75mg/m², 100mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 200mg/m², 250mg/m²的中的一个浓度施用的lilotomab。

[0032] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前, 在不到24小时, 例如在4小时内完成预给药lilotomab。

[0033] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法, 该方法还包括预给药前的预处理步骤, 其中预处理步骤包括用一次, 两次, 三次或更多次输注375mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0034] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的28天和21天时输注的375mg/m²利妥昔单抗。

[0035] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天输注的375mg/m²利妥昔单抗。

[0036] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天和4小时内输注的375mg/m²利妥昔单抗。

[0037] 本发明的另一个实施例涉及淋巴瘤, 其是选自滤泡I-III A级、边缘区、小淋巴细胞、淋巴浆细胞和套细胞的亚型。

附图说明

[0038] 图1示出了第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药10mg/m²lilotomab)的血小板计数。第3组的患者的血液学毒性为3-4级, 第4组的患者无毒性。

[0039] 图2示出了第1组(预给药40mg利妥昔单抗), 第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药100mg/m²lilotomab)的中性粒细胞计数。第3组的患者具有3-4级毒性, 而第4组无毒性, 第1组的毒性则在3-4级和0之间。

[0040] 图3示出了示出治疗组之间大的分离的PK曲线。第1组=预给药40mg的lilotomab, 第2组=没有预给药, 第3组=预给药利妥昔单抗, 第4组=预给药 100mg/m²lilotomab。

[0041] 图4示出了给药模式的示例。

[0042] 图5示出了第1组(预给药40mg), 第2组(没有预给药), 第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药100mg/m²)的患者的血小板计数。第2组和第3组有3-4级毒性, 第1组毒性较小, 第4组无毒性。

[0043] 图6示出了第1组(预给药40mg), 第2组(没有预给药), 第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药100mg/m²lilotomab)患者的嗜中性粒细胞计数。第2组和第3组有3-4级毒性, 第1组毒性较小, 第4组无毒性。

[0044] 图7示出了治疗臂之间大的分离的PK曲线。第1组=预给药40mg的 lilotomab, 第2组=没有预给药, 第3组=预给药利妥昔单抗, 第4组=预给药 100mg/m²lilotomab。

[0045] 图8示出了测试的给药模式的示例。

[0046] 图9示出23第1组患者在最低点的血小板和中性粒细胞的平均值低于3第 4组患者在最低点的血小板和中性粒细胞的平均值。

[0047] 图10示出了剂量限制性毒性,以及第4组的3级和4级不良事件的数量低于第1组的不良事件的数量和第2组的最大数量。

[0048] 图11示出了每种测试给药模式的响应率。

[0049] 图12示出了已经研究过的预给药和预处理的四种不同组合。两个臂包含预给药的冷lilotomab (第1组和第4组;固定40mg和体表面积用量分别为100 mg/m²),另外两组则不包含(第2组和第3组)。使用lilotomab预给药对¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan患者的红骨髓吸收剂量具有减轻作用,并且发现增加的量与更高的肿瘤剂量相关。

[0050] 图13示出了15和20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的第1组和第4组的平均血小板计数。

[0051] 图14示出了15和20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的第1组和第4组臂的平均中性粒细胞计数。

具体实施方式

[0052] 本发明涉及使用具有lilotomab和有或没有利妥昔单抗的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗非霍奇金淋巴瘤,其中发明人惊奇地发现特定治疗模式具有有利效果。

[0053] 本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤或其它CD37阳性血癌,其中根据临床相关给药模式施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向有需要¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人施用10-20 MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0054] 临床相关的给药模式可被视为对患有非霍奇金淋巴瘤的人类具有临床相关性和疗效的给药模式。

[0055] 本发明的另一方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中根据给药模式施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人:a) 预给药20-100mg/m²lilotomab,接着是b) 10-20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0056] 在本发明中,术语治疗可视为癌症的完全治疗的部分,包括任何改善和例如进展性疾病的稳定。

[0057] 因此,术语治疗可以被视为对本公开的实施例中测试的任何标准所作出的改进。一个标准是总响应率(ORR)。另一个标准是完全响应(CR)。另一个标准是部分响应(PR)。另一个标准是稳定疾病(SD)。

[0058] Lilotomab预给药作用可能是由于阻断淋巴器官中剩余B细胞的结合所致。这在利妥昔单抗治疗后可能更有效。

[0059] 可以在输注lilotomab之前施用由退热药和抗组胺药组成的预先药物。

[0060] 因此,本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和lilotomab用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中根据特定的给药模式施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0061] 治疗方法以及在治疗中的用途

[0062] 本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后是

10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0063] 在本发明的所有方面和实施例中, 预给药20-250mg/m²lilotomab可用每患者 40-500mg来代替。

[0064] 本发明的另一个方面涉及lilotomab用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中lilotomab根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab, 然后是10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0065] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药 20-250mg/m²lilotomab, 然后是10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0066] 本发明的另一方面涉及lilotomab用于减少施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性, 其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以 20-250mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0067] 本发明的另一方面涉及治疗非霍奇金淋巴瘤的方法, 包括以给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 该给药模式包括向有需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药20-250mg/m²lilotomab, 然后是10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0068] 本发明的疗法或治疗可以作为单一疗法或与其他疗法组合施用, 其他疗法优选标准疗法。

[0069] 此类其它疗法可以选自预处理、手术、化疗(包括阿霉素、长春新碱和吉西他滨)、免疫疗法、抗体疗法、光动力疗法、蛋白酶体抑制剂(包括硼替佐米)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(包括伏立诺他和辛二酰苯异羟肟酸)、维生素D3和维生素D3类似物、细胞周期检查点抑制剂(包括UCN-01和2-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺)、缺氧细胞放射增敏剂(包括甲硝唑和米索硝唑)、细胞凋亡诱导剂(包括withaferinA和venetoclax)、放射增敏剂、放射免疫疗法或这些中的一种或两种的组合中的一种或多种。

[0070] 在本发明的一个实施例中, 根据本发明所述治疗的患者已经在接受癌症治疗。

[0071] 在本发明的一个实施例中, 疗法的这种治疗包括上述疗法中的一种或多种。在优选的实施例中是利妥昔单抗治疗, 并且在这种情况下, 患者可以是利妥昔单抗治疗后复发的患者。

[0072] 因此, 本发明的一个实施例涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗根据本发明所述的非霍奇金淋巴瘤, 其中所述患者在用利妥昔单抗治疗后复发。

[0073] Lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan

[0074] 单克隆抗体(mAb或moAb) lilotomab先前称为tetulomab或HH1, 而 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan先前称为 ^{177}Lu 标记的HH1抗体, 或称为 ^{177}Lu - tetulomab或商品名Betalutin。

[0075] ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan是放射免疫结合物(RIC), 也称为抗体放射性核素结合物(ARC), 其能够结合或靶向目标抗原。在目前的情况下是这种抗原 CD37。

[0076] Satetraxetan是DOTA的衍生物, p-SCN-苄基-DOTA。

[0077] 给药路径

[0078] 施用是指静脉内输注或静脉内注射。更具体地, 本发明的放射免疫结合物和抗体

可以通过连接到滴注器的外周套管直接在静脉内施用,所述滴注器防止空气栓塞并且允许估计进入患者的流速。

[0079] 在一个实施例中,放射免疫结合物和/或抗体可以以重复方式施用。

[0080] 在另一个实施例中,放射性免疫结合物和随后的单克隆抗体(或免疫结合物)均可以以重复方式施用。

[0081] 本发明的一个实施例涉及与其它疗法组合或与其它疗法一起施用的本发明的放射免疫结合物和/或抗体的用途。

[0082] 在本发明的一个实施例中,其它疗法选自预处理、化疗、单克隆抗体疗法、手术、放射疗法和/或光动力疗法。

[0083] 在本发明的另一个实施例中,其它疗法是骨髓移植或干细胞移植和/或治疗。

[0084] 给药剂量

[0085] 本发明是用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。本发明的一个实施例涉及以选自10MBq/kg, 12.5MBq/kg, 15MBq/kg, 17.5MBq/kg, 20MBq/kg, 25MBq/kg, 30MBq/kg, 35MBq/kg, 40MBq/kg, 45MBq/kg和50MBq/kg 中的一个浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0086] 本发明的实施例涉及以10MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0087] 本发明的实施例涉及以12.5MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0088] 本发明的实施例涉及以15MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0089] 本发明的实施例涉及以17.5MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0090] 本发明的实施例涉及以20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0091] 本发明的实施例涉及以25MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0092] 本发明的实施例涉及以17.5-20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0093] 本发明的实施例涉及以20-25MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0094] 本发明的实施例涉及以25-30MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0095] 本发明的实施例涉及以30-35MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0096] 本发明的实施例涉及以35-40MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0097] 本发明的实施例涉及以40-45MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0098] 本发明的实施例涉及以45-50MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0099] Lilotomab用于在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前预给药。

[0100] 本发明的一个实施例涉及以40mg/患者的浓度施用的lilotomab。

- [0101] 本发明的另一个实施例涉及以2-50mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0102] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0103] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0104] 本发明的另一个实施例涉及以120mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0105] 本发明的另一个实施例涉及以150mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0106] 本发明的另一个实施例涉及以200mg/患者的浓度施用的lilotomab。
- [0107] 本发明的另一个实施例涉及以20mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0108] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0109] 本发明的另一个实施例涉及以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0110] 本发明的另一个实施例涉及以20mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0111] 本发明的另一个实施例涉及以20mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0112] 本发明的另一个实施例涉及以20mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0113] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0114] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0115] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0116] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0117] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0118] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/m²的浓度预给药lilotomab,接着以 20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0119] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0120] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0121] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0122] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0123] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0124] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以 20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0125] 本发明的另一个实施例涉及以50mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0126] 本发明的另一个实施例涉及以60mg/患者的浓度预给药lilotomab,接着以20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0127] 本发明的另一个实施例涉及以50mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于100mg/患者。

[0128] 本发明的另一个实施例涉及以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于120mg/患者。

[0129] 本发明的另一个实施例涉及以75mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于150mg/患者。

[0130] 本发明的另一个实施例涉及以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于200mg/患者。

[0131] 本发明的另一个实施例涉及以125mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于250mg/患者。

[0132] 本发明的另一个实施例涉及以150mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于300mg/患者。本发明的另一个实施例涉及以175mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于350mg/患者。

[0133] 本发明的另一个实施例涉及以200mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于400mg/患者。本发明的另一个实施例涉及以225mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于450mg/患者。

[0134] 本发明的另一个实施例涉及以40mg/患者的浓度施用的lilotomab。

[0135] 本发明的另一个实施例涉及以50mg/患者的浓度施用的lilotomab。

[0136] 本发明的另一个实施例涉及以60mg/患者的浓度施用的lilotomab。

[0137] 本发明的另一个实施例涉及以250mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于500mg/患者。本发明的另一个实施例涉及以20-250mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于10-125mg/患者。本发明的另一个实施例涉及以20-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于40-200mg/患者。

[0138] 本发明的另一个实施例涉及以20-150mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于40-300mg/患者。

[0139] 本发明的另一个实施例涉及以100-200mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于200-400mg/患者。

[0140] 本发明的另一个实施例涉及以15-20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以20-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。

[0141] 本发明的另一个实施例涉及以15-20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。在本发明的一个实施例中,该浓度可能等于80-200mg/患者。

[0142] 本发明的另一个实施例涉及以17.5-20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。

- [0143] 本发明的另一个实施例涉及以15MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0144] 本发明的另一个实施例涉及以17.5MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0145] 本发明的另一个实施例涉及以20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0146] 本发明的另一个实施例涉及以25MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0147] 本发明的另一个实施例涉及以30MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0148] 本发明的另一个实施例涉及以35MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0149] 本发明的另一个实施例涉及以40MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0150] 本发明的另一个实施例涉及以45MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0151] 本发明的另一个实施例涉及以50MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0152] 本发明的另一个实施例涉及以15MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0153] 本发明的另一个实施例涉及以20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0154] 本发明的另一个实施例涉及以25MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0155] 本发明的另一个实施例涉及以30MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以60mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0156] 本发明的另一个实施例涉及以15MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0157] 本发明的另一个实施例涉及以17.5MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0158] 本发明的另一个实施例涉及以20MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0159] 本发明的另一个实施例涉及以25MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0160] 本发明的另一个实施例涉及以30MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0161] 本发明的另一个实施例涉及以35MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。
- [0162] 本发明的另一个实施例涉及以40MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab

satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。

[0163] 本发明的另一个实施例涉及以45MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。

[0164] 本发明的另一个实施例涉及以50MBq/kg的浓度施用的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan和以40-100mg/m²的浓度施用的lilotomab。

[0165] PK曲线(例如图3)示出在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan后的数小时内以kBq/ml计的活性。高浓度意味着血液中存在大量¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0166] 因此,在本发明的一个实施例中,72小时后的活性(以kBq/ml计)大于80kBq/ml,例如大于70kBq/ml,例如大于60kBq/ml。

[0167] 在本发明的另一个实施例中,48小时后的活性(以kBq/ml计)大于110kBq/ml,例如大于100kBq/ml,例如大于90kBq/ml,例如大于80kBq/ml。

[0168] 血液学毒性

[0169] 免疫抑制剂的施用可能与骨髓抑制或溶血、白细胞减少、中性粒细胞减少症和血小板减少症引起的血液学毒性,例如贫血的发生有关。

[0170] 中性粒细胞减少症分级;1级是中性粒细胞<LLN至1500/mm³,2级是中性粒细胞<1500/mm³至1000/mm³,3级是中性粒细胞<1000/mm³至500/mm³,4级是中性粒细胞<500/mm³(见图2)

[0171] 血小板减少症分级;1级是血小板<LLN至75000/mm³,2级<75000/mm³至50000/mm³,3级<50000/mm³至25000/mm³,4级<25000/mm³(也见图1)。

[0172] 优选在治疗后未观察到4级中性粒细胞减少症,甚至更优选在治疗后45天未观察到3级或4级。

[0173] 优选在治疗后未观察到4级血小板减少症,甚至更优选在治疗后45天未观察到3级或4级。

[0174] 在一个实施例中,在治疗后45天未观察到3级或4级中性粒细胞减少症和血小板减少症或3级中性粒细胞减少症和血小板减少症。

[0175] 可以例如在实施例1和图1和2中看到患者的中性粒细胞减少症和血小板减少症。

[0176] 本发明的一个方面涉及使用lilotomab来降低患有非霍奇金淋巴瘤的患者的血液学毒性,例如中性粒细胞减少症和/或血小板减少症。这些患者先前可用利妥昔单抗治疗。随后也可以用本文公开的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗患者。

[0177] 给药时间

[0178] 如上所述,放射免疫结合物和/或抗体可以与其他类型的疗法组合使用。

[0179] 因此,本发明的另一个实施例中是组合疗法的应用,其中如本文其它处所述的,放射免疫结合物后同时进行或后处理抗体疗法、免疫放射疗法或其组合。

[0180] 这种治疗或治疗可以是选自利妥昔单抗和lilotomab(HH1)的单克隆抗体,取决于关注的抗原。

[0181] 可以以循环模式重复治疗,其中放射免疫结合物和单克隆抗体的施用重复一次,两次或数次。

[0182] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前,在不到24小时,例如在4小时内完成预给药lilotomab。

[0183] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前,在不到12小时完成预给药lilotomab。

[0184] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前,在不到8小时完成预给药lilotomab。

[0185] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前,在不到4小时完成预给药lilotomab。

[0186] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前,在不到2小时完成预给药lilotomab。

[0187] 利妥昔单抗给药

[0188] 利妥昔单抗是针对蛋白质CD20的单克隆抗体,其主要存在于免疫系统B细胞的表面。

[0189] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括一次,两次,三次或更多次注射或输注375mg /m²利妥昔单抗进行预处理。

[0190] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括一次注射或输注375mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0191] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括两次注射或输注375mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0192] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括三次或更多次注射或输注375mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0193] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括一次,两次,三次或更多次注射或输注 100-750mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0194] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括一次,两次,三次或更多次注射或输注 200-750mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0195] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括一次,两次,三次或更多次注射或输注 300-700mg/m²利妥昔单抗进行预处理。

[0196] 本发明的另一个实施例涉及本发明的用途和方法,该方法还包括预给药前的预处理步骤,其中预处理步骤包括用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理。该处理可重复一次、两次或多次。

[0197] 可注射或输注利妥昔单抗。可在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的28-7天进行所述预处理。

[0198] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的28-14天输注或注射的利妥昔单抗。可在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的4个小时内另外输注或注射利妥昔单抗。

[0199] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的10-18天输注或注射一次或两次利妥昔单抗。

[0200] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的28天, 21天或14天输注或注射一次, 两次或三次利妥昔单抗。

[0201] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的28天和21天输注或注射375mg/m²利妥昔单抗。

[0202] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天输注或注射375mg/m²利妥昔单抗。

[0203] 本发明的另一个实施例涉及在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前的14天, 同样4小时内输注或注射375mg/m²利妥昔单抗。

[0204] 特定的给药模式

[0205] 本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药40mg/患者lilotomab, 然后是15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0206] 本发明的一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要的人预给药100mg/m²lilotomab, 然后是15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药40mg/m² lilotomab, 然后是17.5MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0207] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药60mg/m²lilotomab, 然后是20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0208] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab, 然后是25MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0209] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab, 然后是30MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0210] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab, 然后是35MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0211] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤, 其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetanis根据给药模式施用, 该给药模式包括向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab, 然后是

45MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0212] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0213] 本发明的一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0214] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是17.5MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0215] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0216] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是25MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0217] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是30MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0218] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0219] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是17.5MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0220] 本发明的一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是

20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0221] 本发明的一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是25MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0222] 本发明的一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0223] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0224] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0225] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是17.5MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0226] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0227] 本发明的另一个方面涉及 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/

m²lilotomab,然后是25MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0228] 本发明的另一个方面涉及¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是30MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0229] 本发明的另一个方面涉及lilotomab用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中 lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要 lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是 15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0230] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0231] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是17.5MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0232] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0233] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是25MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0234] 本发明的另一个方面涉及lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan用于治疗非霍奇金淋巴瘤,其中lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该

给药模式包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是30MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0235] 本发明的另一方面涉及lilotomab用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0236] 本发明涉及一种治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m² lilotomab,然后是15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0237] 本发明的另一方面涉及一种治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan 前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m²lilotomab,然后是17.5MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0238] 本发明涉及一种治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m² lilotomab,然后是20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0239] 本发明涉及一种治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m² lilotomab,然后是25MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0240] 本发明涉及一种治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,包括施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的14天,以及一样在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内使用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan前的4小时内向需要lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的人预给药100mg/m² lilotomab,然后是30MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0241] 本发明的疗法或治疗可以作为单一疗法或与其他疗法组合施用,其他疗法优选标准疗法。

[0242] 本发明的一个方面涉及图8的第1组中所示的治疗模式。

[0243] 本发明的一个方面涉及图8的第2组中所示的治疗模式。

[0244] 本发明的一个方面涉及图8的第3组中所示的治疗模式。

[0245] 本发明的一个方面涉及图8的第4组中所示的治疗模式。

[0246] 可以在输注利妥昔单抗之前施用由退热药和抗组胺药组成的预先药物。预先药物

的类型符合每家医院的常规,包括任意使用皮质类固醇。

[0247] 药物组合物

[0248] 抗体和放射免疫结合物通常用于治疗药物组合物中配制的疾病。

[0249] 针对如生理耐受性和保质期等参数对这种组合物进行了优化。

[0250] 因此,在本发明的一个实施例中,本发明的放射免疫结合物和/或抗体配制成药物组合物。

[0251] 本发明的一个实施例涉及如上所述的药物组合物,其还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0252] 在本发明的另一个实施例中,所述一种或多种另外的治疗剂选自诱导细胞凋亡的药剂。

[0253] 通常缓冲溶液是药物组合物中的重要元素,其在很大程度上维持放射免疫结合物和/或抗体的化学完整性,并且在生理上可接受用于输注到患者体内。

[0254] 在本发明的一个实施例中,药物组合物包含一种或多种药学上可接受的载体和/或佐剂。

[0255] 可接受的药物载体包括但不限于无毒缓冲剂、填充剂,等渗溶液等。更具体地,药物载体可以是但不限于生理盐水(0.9%)、半生理盐水、林格氏乳酸盐、5%右旋糖、3.3%右旋糖/0.3%盐水。生理学上可接受的载体可含有放射性稳定剂,例如抗坏血酸,其在储存和运输过程中保护放射性药物的完整性。

[0256] 在本发明的一个实施例中,如实施例1中表1和2所示配制的lilotomab和Betalutin。

[0257] 优选在制剂缓冲液中使用磷酸二氢钠一水合物、氯化钠、重组人白蛋白、抗坏血酸钠、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)和氢氧化钠作为赋形剂。

[0258] 优选包含在制剂缓冲液中的磷酸盐,以在保质期内保持最终产品的pH值。

[0259] 优选地,包含在制剂缓冲液中的重组人白蛋白作为lilotomab satetraxetan结合物的稳定剂。白蛋白也可作为辐射防护剂。使用与源自酵母的人血清白蛋白结构相同的重组人白蛋白。在制造过程中不用到人或动物衍生的原料。赋形剂是众所周知的,并且用于供人类使用的药物产品中。

[0260] 优选地,包含在制剂中的抗坏血酸钠作为放射性清除剂以确保Betalutin在产品的保质期内的稳定性。

[0261] 优选地,在Betalutin制剂中作为赋形剂引入DTPA以螯合任何游离的 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 离子并使该杂质从骨中的累积重新路由至快速肾清除(Li等人2001,Breeman等人2003)。Betalutin在12mL中含有 $9.3\mu\text{mol DTPA}$,而添加的最大量(n.c.a) $^{177}\text{Lu}^{3+}$ ($>3,000\text{GBq/mg}$) (6.9GBq)的无载体对应于小于 15nmol Lu 离子。这使得DTPA比 Lu^{3+} 离子多1000倍摩尔过量。此外,当考虑到大多数 Lu^{3+} 离子 ($\geq 95\%$)与lilotomab satetraxetan螯合时,摩尔过量几乎是100,000倍。因此,预期DTPA定量地螯合所有游离的 $^{177}\text{Lu}^{3+}$ 离子,因此 $^{177}\text{Lu-DTPA}$ 在说明书中被指定为放射化学杂质。

[0262] 制剂缓冲液优选为pH6.9-7.0的水溶液,因此预期药物和制剂缓冲液之间不存在不相容性。

[0263] 本发明的一个实施例包括本发明的药物组合物和一种或多种另外的抗体或放射

免疫结合物。

[0264] 本发明的一个方面涉及一种药物组合物,其(每mL)包含:0.75mg镧(¹⁷⁷Lu) lilotomab satetraxetan,0.46mg乙酸铵和痕量HCl₃。

[0265] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其(每mL)包含:30.86mg抗坏血酸钠,0.31mg DTPA,0.17mg氢氧化钠(NaOH),60.82mg重组人白蛋白,3.32mg磷酸二氢钠水合物和4.34mg氯化钠,其中pH值调整为6.9-7.0。

[0266] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,其包含:

[0267] 14%的药物组合物(每mL)包含:0.75mg镧(¹⁷⁷Lu) lilotomab satetraxetan,0.46mg乙酸铵和痕量HCl₃,和86%药物组合物(每mL)包含:30.86mg抗坏血酸钠,0.31mg DTPA,0.17mg氢氧化钠(NaOH),60.82mg重组人白蛋白,3.32mg 磷酸二氢钠水合物和4.34mg氯化钠,其中pH值调节至6.9-7.0。

[0268] 本发明还涉及本发明实施例的药物组合物,以及本文提出的剂量施用模式。这包括使用本发明的药物组合物用于治疗非霍奇金淋巴瘤。

[0269] 癌症类型

[0270] 需要用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗的人患有CD37相关疾病,通常是B 细胞淋巴瘤,例如非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0271] NHL是一组血癌,包括除霍奇金淋巴瘤外的所有类型的淋巴瘤。症状包括淋巴肿大、发烧、盗汗、体重减轻和疲倦感。其他症状可能包括骨痛、胸痛或瘙痒。有些形式发展缓慢,有些形式则发展迅速。

[0272] 有几种类型的NHL。因此,本发明的另一个实施例涉及淋巴瘤,其是选自滤泡I-III A级、边缘区、小淋巴细胞、淋巴浆细胞、弥漫性大B细胞淋巴瘤和套细胞的亚型。

[0273] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是滤泡I-III A级。

[0274] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是边缘区。

[0275] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是小淋巴细胞。

[0276] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是淋巴浆细胞。

[0277] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是套细胞。

[0278] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是AML。

[0279] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是CLL。

[0280] 在本发明的一个实施例中,NHL癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0281] 一些细胞类型的白血病也表达CD37抗原。因此,本发明的另一个实施例涉及亚型慢性淋巴细胞白血病和急性髓性白血病的白血病。本发明尤其涉及具有 11Q23/MLL易位的AML。因此,在本发明的一个实施例中,NHL癌症是具有 11Q23/MLL易位的AML。

[0282] 综述

[0283] 应当理解,上文讨论的与根据本发明的化合物和颗粒相关的任何特征和/或方面同样应用于本文所述的方法和应用。

[0284] 以下提供以下附图和实施例以说明本发明。附图和实施例旨在是说明性的,不应以任何方式解释为限制。

[0285] 实施例

[0286] 实施例1-¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的临床研究

[0287] 材料和方法

[0288] Betalutin是抗体-放射性核素-结合物(ARC),其由放射性同位素镧-177、接头苜基-DOTA和鼠抗-CD37IgG1抗体、lilotomab组成。活性部分是β粒子发射核素¹⁷⁷Lu。镧-177的物理半衰期为6.7天。抗体lilotomab识别CD37抗原上的表位,CD37抗原在B细胞来源的肿瘤的细胞表面上是丰富的,包括NHL。制备betalutin作为静脉内给药的溶液。将使用1mg/ml的lilotomab抗体,每位患者7至20mg的lilotomab抗体。每名患者注射的镧(¹⁷⁷Lu)-lilotomab satetraxetan 的量将取决于剂量水平和患者的体重;然而,对于体重超过130千克的患者而言,剂量是有上限的(重量超过130千克的患者将接受130千克患者的剂量)。Betalutin置于含有即用型溶液的小瓶中。

[0289] 在该方案中,研究药用产品将被称为Betalutin或镧(¹⁷⁷Lu)-lilotomab satetraxetan。

[0290] 利妥昔单抗(MabThera)用作预处理。利妥昔单抗,一种嵌合抗CD20抗体,将用于在施用靶向Betalutin的CD37之前清除血液和脾脏中的循环正常外周B 淋巴细胞。这可以确保Betalutin更容易进入较不易接近的区室,例如淋巴结和较大的肿瘤块。利妥昔单抗靶向CD20并且不会阻断Betalutin CD37与B淋巴细胞或肿瘤细胞的结合。Betalutin含有鼠单克隆抗体,其已从体外分析显示与人 Fc-γ 受体IIa结合。虽然利妥昔单抗与CD20结合,但它也与Fc-γ 受体IIa结合,并且如果恰好在Betalutin之前施用,则可因此抑制Betalutin与该受体结合并改善其生物分布。因此,通过方案修正案将第3组包括在研究中以测试利妥昔单抗改善Betalutin的生物分布的能力。这种改善的生物分布可以通过降低骨髓和脾脏中的放射性来降低myelosuppressive不良事件的发生率。

[0291] 在第一阶段第1,2组 and 第二阶段,在施用Betalutin之前的第28天和第21 天给予两次375mg/m²利妥昔单抗静脉内输注。在第一阶段,14天前向第3,4 和5组一次静脉输注375mg/m²利妥昔单抗,在第0天Betalutin施用前4小时内再向第3和第5组给予静脉输注375mg/m²利妥昔单抗。应在输注利妥昔单抗前施用由解热药和抗组胺药组成的预先药物。预先药物的类型符合每家医院的常规,包括任意使用皮质类固醇。

[0292] Lilotomab用作预给药。在利妥昔单抗(一种鼠抗CD37抗体)中使用的相同抗体Lilotomab用于阻断利妥昔单抗治疗后在淋巴器官中对剩余B细胞的结合。在施用Betalutin之前4小时内第1组中一次静脉内输注40mg lilotomab,在第4组和第5组中静脉输注100mg/m²的lilotomab(在第4组和第5组中lilotomab最多达2.7m²)。在输注lilotomab之前,应施用由退热药和抗组胺药组成的药物治疗。

[0293] 以15-20Mbc/kg的剂量施用Betalutin。第4组为15Mbc/kg。

[0294] 可以在图4中看到给药模式的一个例子,组成成分显示在表1和2中。

[0295] 表1.注射用Betalutin溶液的组分

[0296]

成分的组分	每ML的量	功能	可参考的标准
药品			
镥 (¹⁷⁷ Lu) lilotomab satetraxetan	0.75 mg	药品	GMP 制造
• 乙酸铵	0.46 mg	调节pH	Ph. Eur.
• HCl ³	痕量	¹⁷⁷ Lu的溶剂	Ph. Eur./USP
制剂缓冲液			
抗坏血酸钠	30.86 mg	辐射清除剂	USP
DTPA	0.31 mg	游离 ¹⁷⁷ Lu的螯合物	USP
NaOH	0.17 mg	调节pH	Ph. Eur./USP-NF
重组人血清蛋白	60.82 mg	稳定剂/辐射防护剂	USP/NF
磷酸二氢钠 磷酸水合物	3.32 mg	缓冲液	USP/BP
氯化钠	4.34 mg	渗透剂	USP

[0297] 表2 lilotomab药物产品的组成

[0298]

成分	每ML的量	功能	可参考的标准
Lilotomab药品， 由以下物质组成：			In house.
Lilotomab	5 mg	活性成分	
磷酸二氢钠 dodecahydrate	12.7 mg	缓冲液	
二水磷酸二氢钠	0.7 mg	缓冲液	
氯化钠	0.5 mg	渗透剂	
蔗糖	0.5 mg	稳定剂	
聚山梨酯醇20	50 mg	稳定剂	
WFI	0.2 mg	溶剂	
	Ad 1 mL		

[0299] 结果

[0300] 这些结果是对人类进行I/II期临床研究的结果。

[0301] 第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药100mg/m²)的血小板和中性粒细胞计数显示第3组3-4级毒性,第4组无毒性(图1和2)。[0302] PK曲线示出了治疗臂之间大的分离。第1组=预给药40mg的lilotomab,第2组=没有预给药,第3组=预给药利妥昔单抗,第4组=预给药100mg/m² lilotomab(图3)。[0303] 实施例2¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的临床研究

[0304] 材料和方法

[0305] 材料和方法同实施例一样

[0306] 在第一阶段第1,2组和第二阶段,在施用Betalutin之前的第28天和第21 天给予两次375mg/m²利妥昔单抗静脉内输注。在第一阶段,14天前向第3,4 和5组一次静脉输注

375mg/m²利妥昔单抗,在第0天Betalutin施用前4小时内再向第3组给予静脉输注375mg/m²利妥昔单抗(图5)。应在输注利妥昔单抗前施用由解热药和抗组胺药组成的预先药物。预先药物的类型符合每家医院的常规,包括任意使用皮质类固醇。

[0307] Lilotomab用作预给药。在利妥昔单抗(一种鼠抗CD37抗体)中使用的相同抗体Lilotomab用于阻断利妥昔单抗治疗后在淋巴器官中对剩余B细胞的结合。在施用Betalutin之前4小时内,在第1组中一次静脉内输注40mg lilotomab,在第4组中静脉输注100mg/m²的lilotomab(在第4组和第5组中lilotomab最多达2.7m²)。在输注lilotomab之前,应施用由退热药和抗组胺药组成的药物治疗。

[0308] 以15-20Mbc/kg的剂量施用Betalutin。

[0309] 可以在图5中看到给药模式的一个例子,组成成分显示在实施例1的表1和2中。

[0310] 结果

[0311] 这些结果是对人类进行I/II期临床研究的结果。

[0312] 第1组(预给药40mg),第2组(没有预给药),第3组(预给药利妥昔单抗)和第4组(预给药100mg/m²lilotomab)患者的血小板和中性粒细胞计数显示第2组和第3组有3-4级毒性,第1组毒性较小,第4组无毒性(图5和6)。

[0313] PK曲线示出了治疗臂之间大的分离。第1组=预给药40mg的lilotomab,第2组=没有预给药,第3组=预给药利妥昔单抗,第4组=预给药100mg/m² lilotomab(图7)。

[0314] 第1组患者在最低点的血小板和中性粒细胞的平均值低于第4组患者在最低点的血小板和中性粒细胞的平均值(图9)。

[0315] 剂量限制性毒性,以及第4组的3级和4级不良事件的数量低于第1组的不良事件的数量和第2组的最大数量(图10)。所有组的功效相同(图11)。

[0316] 实施例3在用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan处理之前用Lilotomab预给药显著增加了非霍奇金淋巴瘤患者中肿瘤与红骨髓吸收剂量的比率。

[0317] 目的

[0318] 已经研究了预给药和预处理的四种不同组合。所有患者均使用不同的利妥昔单抗方案进行预处理。两个组包括预给药的冷lilotomab(第1组和第4组;固定40mg和体表面积剂量分别为100mg/m²),两组没有(第2组和第3组)。患者每公斤体重接受10,15或20MBq ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。先前我们已经证明,吸收的红骨髓(RM)剂量在第1组和第2组中较低,并且接受较高RM剂量的患者的血液学毒性更严重。这项工作的目的是比较第1,4组和非预给药的患者(第2+3组)之间肿瘤与RM吸收剂量的比率。

[0319] 材料和方法:

[0320] RM剂量测定共纳入16名患者,其中14名患者用于肿瘤剂量测定。总共包括35个肿瘤,每个患者有1至5个肿瘤(模式3)。根据每个患者的多个SPECT /CT图像确定每次施用活性的RM和平均肿瘤吸收剂量。双面学生t检验用于所有统计分析。

[0321] 结果:

[0322] 第1,4组和没有预给药的平均RM吸收剂量分别为0.83,0.91和1.39mGy /MBq。与第1组(p=0.04)和第4组(p=0.05)相比,没有预给药的RM剂量明显更高。第1,4组和没有预给药的肿瘤吸收剂量分别为1.62,2.78和1.37mGy/MBq。与没有预给药相比,第4组患者的肿瘤剂量更高(p=0.04)。与没有预给药相比,第1组中的肿瘤剂量没有明显更高(p=

0.71)。第1,4组和与没有预给药的肿瘤与RM吸收剂量比分别为2.16,3.93和1.07。与没有预给药相比,第1组和第4组的比率明显更高($p=0.05$ 和 $p=0.04$)。没有发现第1组和第4组在任何参数上存在统计学显著差异($p>0.12$)。

[0323] 结论:

[0324] 使用lilotomab预给药对 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan患者的红骨髓吸收剂量具有减轻作用,并且发现增加的量与更高的肿瘤剂量相关。两种预剂量水平均显著肿瘤与RM吸收剂量比。

[0325] 实施例4 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan在非霍奇金淋巴瘤患者中的功效和血液学毒性

[0326] 目标:

[0327] 已经研究了预给药和预处理的四种不同组合。所有患者均采用 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗的不同方案进行预处理。患者入选四个剂量递增组:

[0328] -第1组: ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan+预给药40mg Lilotomab(冷抗-CD37 抗体)

[0329] -第2组: ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,无需预给药

[0330] -第3组: ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan+预给药 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗

[0331] -第4组: ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan+预给药 $100\text{mg}/\text{m}^2$ lilotomab

[0332] 患者每公斤体重接受10,15或20MBq ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。这项工作的目的是确定每个研究组的治疗效果和血液学毒性。

[0333] 在找到最大耐受剂量 (MTD) 后,第1组继续进入阶段2部分以评估更大数据集中的功效。

[0334] 患者和方法:

[0335] 关键资格标准是:1) 年龄 ≥ 18 ,组织学证实复发的惰性B细胞NHL(滤泡 I-III级、套细胞、SLL、边缘区、淋巴浆细胞亚型)。2) $<25\%$ 骨髓受累。3) 预期寿命 ≥ 3 个月。4) 血小板计数 $>150 \times 10^9/\text{L}$ 。5) $\text{ANC} \geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。6) 没有先前的造血干细胞移植。

[0336] 在前12周评估剂量限制性毒性 (DLT)。根据不良事件的常用术语标准 (CTCAE) v4.0所述的不良事件 (AEs) 的发生率和严重程度。根据国际工作组 (IWG) NHL标准,在3,6 (FDG PET-CT),9,12,18,24和36个月 (CT) 时进行响应评估。

[0337] 根据表1,总共52名患者被包括在不同的组和剂量组中。

[0338] 表1. 不同研究组和剂量组中患者的分布

[0339]

	10 MBq/kg	15 MBq/kg	20 MBq/kg	总计
第1组	4	29	3	36
第2组	1	2	0	3
第3组	0	3	0	3
第4组	0	3	7	10
总计	5	37	10	52

[0340]

[0341] 安全性

[0342] 总体而言, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan耐受性良好。最常见的3/4级不良事件

是可逆性血小板减少症和中性粒细胞减少症。在给药前较高的lilotomab中未观察到4级中性粒细胞减少症/血小板减少症,并且100mg/m²比40mg具有更高的骨髓保护作用(图1,2)。剂量限制性毒性延长但发现可逆性中性粒细胞减少症和血小板减少症(8名患者),以及与血小板减少症相关的血尿(1名患者)。第1组中¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的第2阶段扩张的推荐剂量为15MBq/kg,其中先前给药40mg的Lilotomab。当前分析中包括23名患者(表1,第1组,15MBq/kg)。还选择了第4组,20MBq/kg用于扩展到阶段2,但尚未包括患者。SAE发生在15名患者(25%)。在2名或更多名患者中发生的治疗引起的SAE是血小板减少症(n=2),心房颤动(n=2)和淋巴瘤进展(n=2)。在随后使用苯达莫司汀(Betalutin®)后24个月)治疗后18个月,接受了先前的烷化剂暴露的1名患者出现了骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓细胞白血病(AML)。没有与治疗相关的死亡。对于15和20MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,第1组和第4组的平均血小板计数可以在图13中看到,对于15和20MBq/kg¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,第1组和第4组中的平均中性粒细胞计数可以在图14中看到。

[0343] 功效

[0344] 总体而言,52名患者中有33名(63%)观察到客观反应。13名患者(25%)达到CR(表2)。复发性滤泡性淋巴瘤(FL)患者的活动明显(ORR 70%;CR 24%)。第1,2,3组的ORR相似,而第4组的ORR较低。然而,第2,3和4组的患者得出的结论却很少。

[0345] 表2.用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan治疗的患者的总反应率(ORR),完全反应(CR),部分反应(PR),稳定疾病(SD)和进行性疾病(PD)

[0346]

最佳反应	第1组	第2组	第3组	第4组	总计
------	-----	-----	-----	-----	----

[0347]

活性 (MBq/kg)	10	15	20	10	15	15	15	20	
n	4	29	3	1	2	3	3	7	52
ORR (CR+PR)	2 (50%)	20 (69%)	3(100%)	1 (100%)	1 (50%)	2 (67%)	1 (33%)	3 (43%)	33 (63%)
CR	0	9 (31%)	2 (67%)	0	0	0	1 (33%)	1 (14%)	13 (25%)
PR	2 (50%)	11 (38%)	1 (33%)	1 (100%)	1 (50%)	2 (67%)	0	2 (29%)	20 (38%)
SD	1 (25%)	3 (10%)	0	0	1 (50%)	0	1 (33%)	3 (43%)	9 (17%)
PD	1 (25%)	4 (17%)	0	0	0	1 (33%)	1 (33%)	1 (14%)	10 (19%)

[0348] 结论

[0349] 通过预给药lilotomab减少了血液学毒性。

[0350] 项目

[0351] 1.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan,其中,¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括:

[0352] a) 向有需要的人预给药20-250mg/m²lilotomab,然后

[0353] b) 向有需要的人施用10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0354] 2. 根据项目1所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以选自10MBq/kg, 12.5MBq/kg, 15MBq/kg, 17.5MBq/kg, 20MBq/kg, 25MBq/kg, 30MBq/kg, 35MBq/kg, 40MBq/kg, 45MBq/kg和50MBq/kg 中的一个浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0355] 3. 根据项目1-2中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以15MBq/kg的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0356] 4. 根据项目1-3中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以17.5MBq/kg的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0357] 5. 根据项目1-4中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以20MBq/kg的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0358] 6. 根据项目1-5中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以选自20mg/m², 40mg/m², 50mg/m², 60mg/m², 75mg/m², 100mg/m², 125mg/m², 150mg/m², 200mg/m², 250mg/m², 20mg/患者和40mg/患者中的一个浓度施用lilotomab。

[0359] 7. 根据项目1-6中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以20mg/m²的浓度施用lilotomab。

[0360] 8. 根据项目1-7中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以40mg/m²施用lilotomab。

[0361] 9. 根据项目1-8中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以60mg/m²施用lilotomab。

[0362] 10. 根据项目1-8中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以100mg/m²施用lilotomab。

[0363] 11. 根据项目1-9中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以20mg/患者施用lilotomab。

[0364] 12. 根据项目1-9中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 以40mg/患者施用lilotomab。

[0365] 13. 根据项目1-12中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前不到24小时, 例如在4小时内完成预给药lilotomab。

[0366] 14. 根据项目1-13中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 在步骤a)前还包括预处理步骤, 预处理步骤包括一次, 两次, 三次或更多次施用375mg/m²利妥昔单抗进行的预处理。

[0367] 15. 根据项目14所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的28天和21天施用375mg/m²利妥昔单抗。

[0368] 16. 根据项目14所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗。

[0369] 17. 根据项目14和16所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中,在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天输注 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗并且在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的不到4小时内再次输注 $375\text{mg}/\text{m}^2$ 利妥昔单抗。

[0370] 18. 根据项目1-17中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中,所述淋巴瘤是一种亚型,选自由以下组成的组:滤泡I-III A级、边缘区、小淋巴细胞、淋巴浆细胞、AML、CLL、BLBCL、具有11Q23/MLL易位的AML和套细胞。

[0371] 19. 根据项目1-12中任一项所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中,患者在用利妥昔单抗治疗后复发。

[0372] 20. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括:向有需要的人

[0373] a) 预给药 $20\text{--}250\text{mg}/\text{m}^2$ lilotomab,然后

[0374] b) 施用 $10\text{--}50\text{MBq}/\text{kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0375] 21. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0376] a) 预给药 $20\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2$ lilotomab,然后

[0377] b) 施用 $10\text{--}20\text{MBq}/\text{kg}$ ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0378] 22. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目20-21给药,其中以 $10\text{MBq}/\text{kg}$ 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0379] 23. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $15\text{MBq}/\text{kg}$ 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0380] 24. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $17.5\text{MBq}/\text{kg}$ 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0381] 25. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $20\text{MBq}/\text{kg}$ 的浓度施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0382] 26. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 施用lilotomab。

[0383] 27. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 施用lilotomab。

[0384] 28. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 施用lilotomab。

[0385] 29. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 施用lilotomab。

[0386] 30. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $20\text{mg}/\text{患者}$ 施用lilotomab。

[0387] 31. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $40\text{mg}/\text{患者}$ 施用lilotomab。

[0388] 31. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21给药,其中以 $60\text{mg}/\text{患者}$ 施用lilotomab。

- [0389] 32.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据项目 20-21 给药,其中以100mg/患者施用lilotomab。
- [0390] 33.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0391] a) 预给药40mg/m²lilotomab,然后
- [0392] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0393] 34.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0394] a) 预给药40mg/m患者lilotomab,然后
- [0395] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0396] 35.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0397] a) 预给药100mg/m²lilotomab,然后
- [0398] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0399] 36.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0400] a) 预给药60mg/m²lilotomab,然后
- [0401] b) 施用10MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0402] 37.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0403] a) 预给药60mg/m²lilotomab,然后
- [0404] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0405] 38.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0406] a) 预给药60mg/m²lilotomab,然后
- [0407] b) 施用20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0408] 39.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0409] a) 预给药20mg/患者lilotomab,然后
- [0410] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0411] 40.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0412] a) 预给药20mg/患者lilotomab,然后
- [0413] b) 施用20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0414] 41.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0415] a) 预给药20mg/m²lilotomab,然后
- [0416] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0417] 42.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab,其中,lilotomab根据给药模式施

用,该给药模式包括向有需要的人

[0418] a) 预给药100mg/m²lilotomab,然后

[0419] b) 施用20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0420] 43.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0421] a) 预给药20-250mg/m²lilotomab,然后

[0422] b) 施用10-50MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0423] 44.根据项目43所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以10MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0424] 45.根据项目43所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以15MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0425] 46.根据项目43所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以17.5MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷ Lu-lilotomab satetraxetan。

[0426] 47.根据项目43所述的用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以20MBq/kg的浓度施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0427] 48.一种用于根据项目36所述的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以20mg/m²施用lilotomab。

[0428] 49.一种用于根据项目36所述的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以40mg/m²施用lilotomab。

[0429] 50.一种用于根据项目36所述的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以40mg/患者施用lilotomab。

[0430] 51.一种用于根据项目36所述的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以100mg/m²施用lilotomab。

[0431] 52.一种用于根据项目36所述的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,以20mg/患者施用lilotomab。

[0432] 53.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0433] a) 预给药40mg/m²lilotomab,然后

[0434] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0435] 54.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0436] a) 预给药40mg/患者lilotomab,然后

[0437] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。

[0438] 55.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

- [0439] a) 预给药100mg/m²lilotomab,然后
- [0440] b) 施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0441] 56.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan的组合,其中,lilotomab和¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人
- [0442] a) 预给药100mg/m²lilotomab,然后
- [0443] b) 施用20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0444] 57.一种用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以20-250mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0445] 58.根据项目57所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以40mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0446] 59.根据项目57所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以40mg/ 患者的剂量施用lilotomab。
- [0447] 60.根据项目57所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0448] 61.根据项目57所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以60mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0449] 62.根据项目57-61所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中以15MBq/kg的剂量施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0450] 63.根据项目57-61所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中以17.5MBq/kg的剂量施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0451] 64.根据项目57-61所述的用于减少施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中以20MBq/kg的剂量施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan。
- [0452] 65.一种用于减少施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以40mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0453] 66.一种用于减少施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以40mg/患者的剂量施用lilotomab。
- [0454] 67.一种用于减少施用15MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。
- [0455] 68.一种用于减少施用20MBq/kg ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用

lilotomab。

[0456] 69.一种用于减少施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以40mg/患者的剂量施用lilotomab。

[0457] 70.一种用于减少施用17.5MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以40mg/患者的剂量施用lilotomab。

[0458] 71.一种用于减少施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以40mg/患者的剂量施用lilotomab。

[0459] 72.一种用于减少施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0460] 73.一种用于减少施用17.5MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0461] 74.一种用于减少施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以100mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0462] 75.一种用于减少施用10MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以60mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0463] 76.一种用于减少施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以60mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0464] 77.一种用于减少施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan所引起的血液学毒性的lilotomab,其中在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前以60mg/m²的剂量施用lilotomab。

[0465] 78.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向有需要的人

[0466] a) 预给药20-250mg/m²lilotomab,然后

[0467] b) 施用10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0468] 79.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向有需要的人

[0469] a) 预给药20-500mg/m²lilotomab,然后

[0470] b) 施用10-50MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0471] 80.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法,所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,该给药模式包括向有需要的人

[0472] a) 预给药40mg/m²lilotomab,然后

- [0473] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0474] 81. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法, 所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 该给药模式包括向有需要的人
- [0475] a) 预给药40mg/患者lilotomab, 然后
- [0476] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0477] 82. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法, 所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 该给药模式包括向有需要的人
- [0478] a) 预给药100mg/m²lilotomab, 然后
- [0479] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0480] 83. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的方法, 所述方法包括根据给药模式施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 该给药模式包括向有需要的人
- [0481] a) 预给药100mg/m²lilotomab, 然后
- [0482] b) 施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0483] 84. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要的人
- [0484] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,
- [0485] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²lilotomab, 接着
- [0486] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0487] 85. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要的人
- [0488] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,
- [0489] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²lilotomab, 接着
- [0490] b) 施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0491] 86. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要的人
- [0492] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,
- [0493] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²lilotomab, 接着
- [0494] b) 施用25MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。
- [0495] 87. 一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan, 其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用, 该给药模式包括向有需要的人
- [0496] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,
- [0497] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药100mg/m²

lilotomab,接着

[0498] b) 施用30MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0499] 88.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0500] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

[0501] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药60mg/m² lilotomab,接着

[0502] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0503] 89.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0504] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

[0505] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药60mg/m² lilotomab,接着

[0506] b) 施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0507] 90.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0508] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

[0509] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药40mg/m² lilotomab,接着

[0510] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0511] 91.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0512] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗以进行预处理,

[0513] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药40mg/患者 lilotomab,接着

[0514] b) 施用15MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

[0515] 92.一种用于治疗非霍奇金淋巴瘤的 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan,其中, ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan根据给药模式施用,该给药模式包括向有需要的人

[0516] 0) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的14天施用375mg/m²利妥昔单抗进行预处理,

[0517] a) 在施用 ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan之前的4个小时内预给药40mg/患者 lilotomab,接着

[0518] b) 施用20MBq/kg ^{177}Lu -lilotomab satetraxetan。

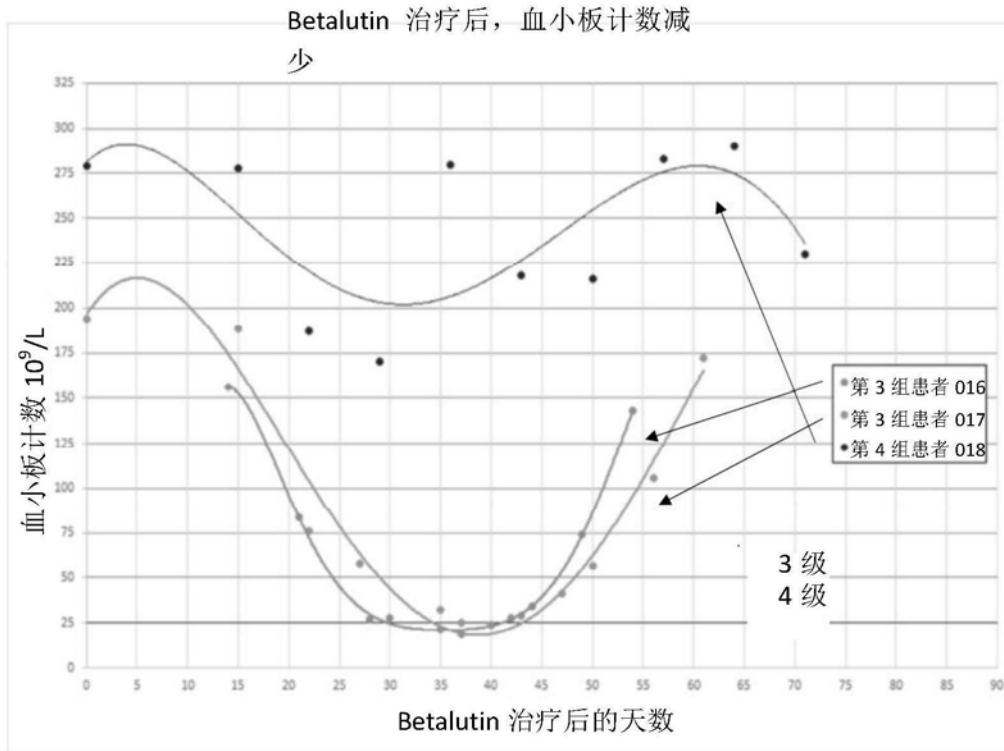


图1

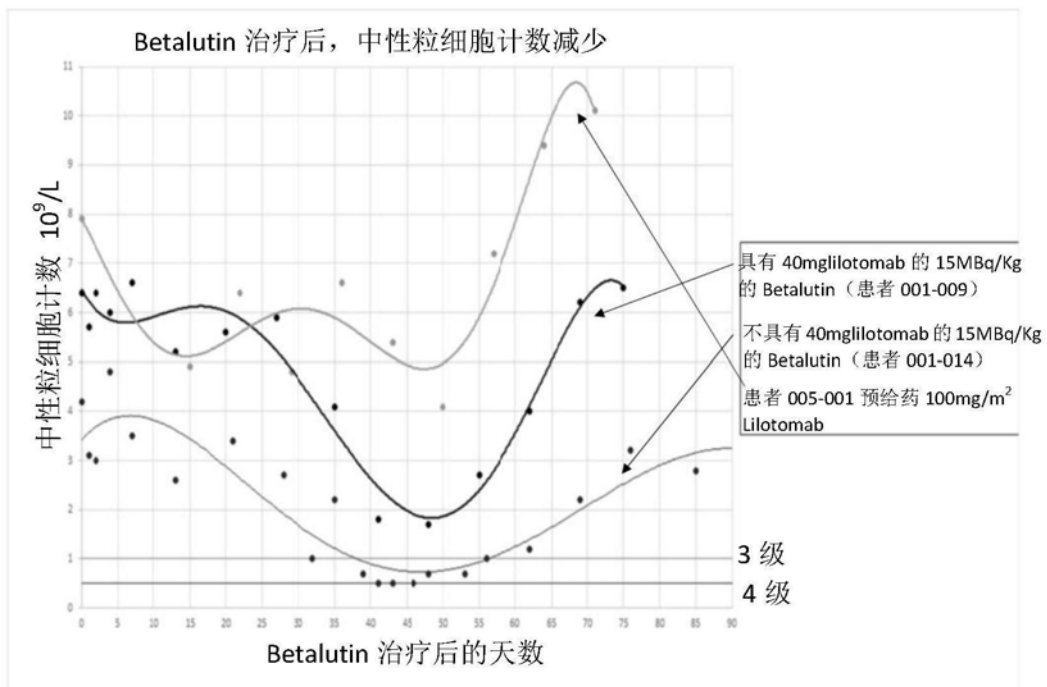


图2

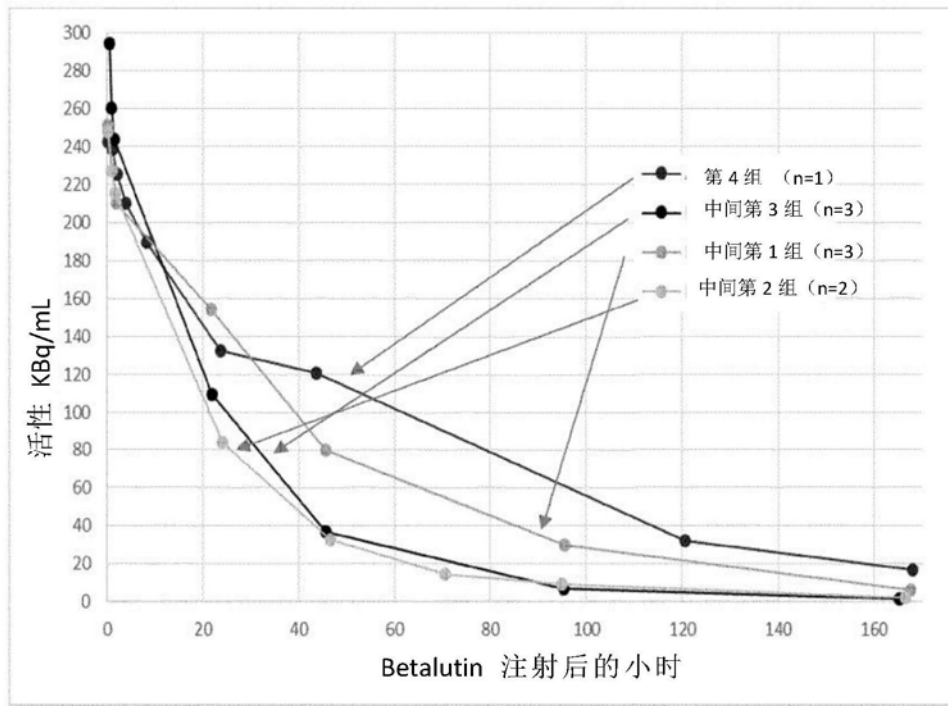


图3



图4

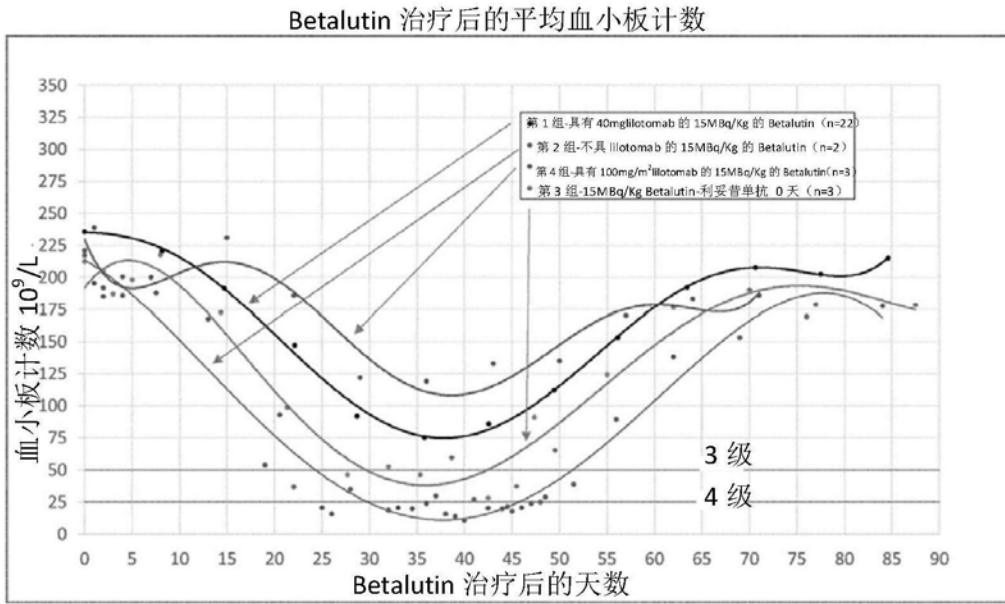


图5

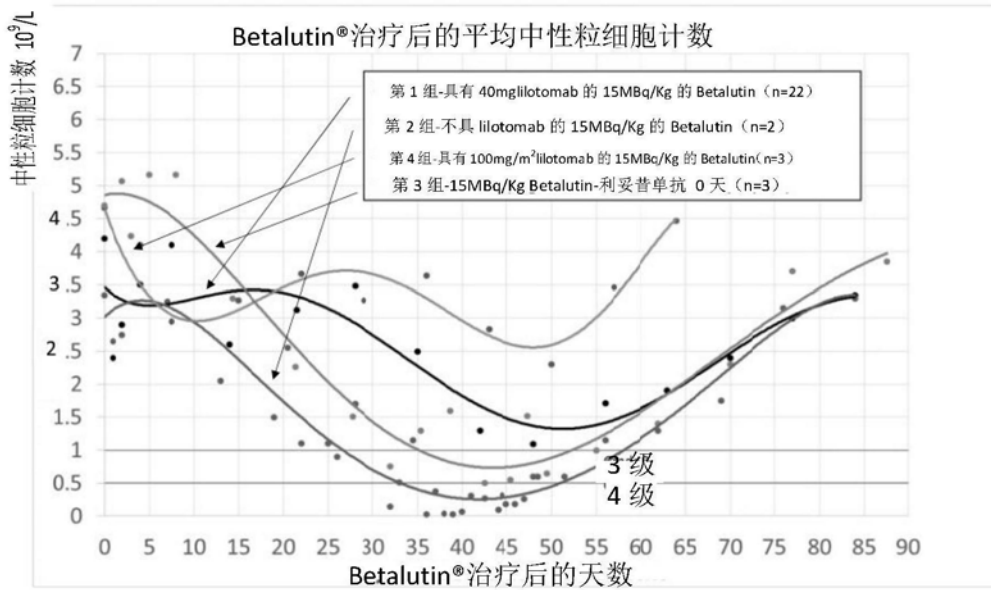


图6

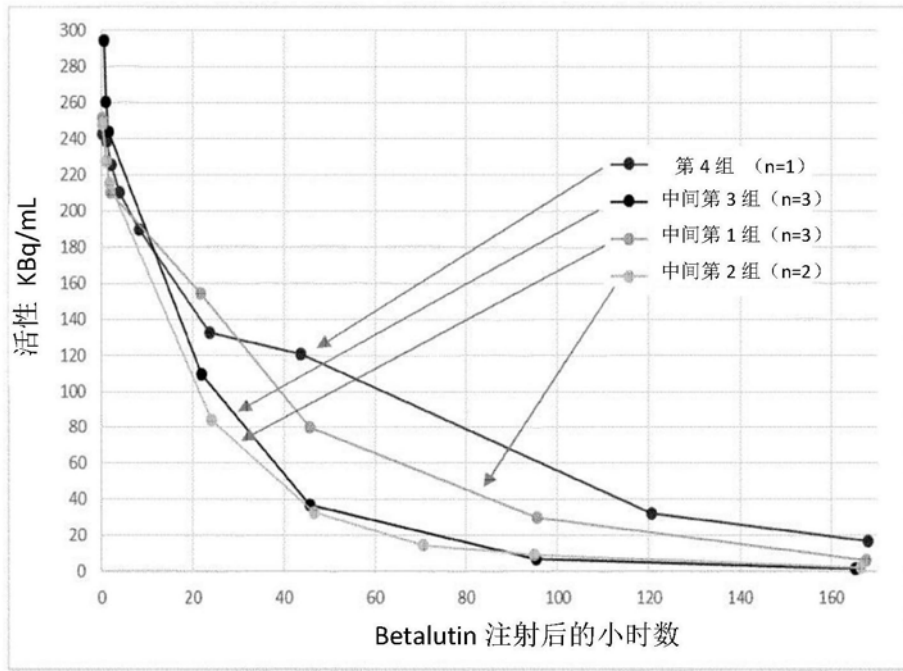


图7

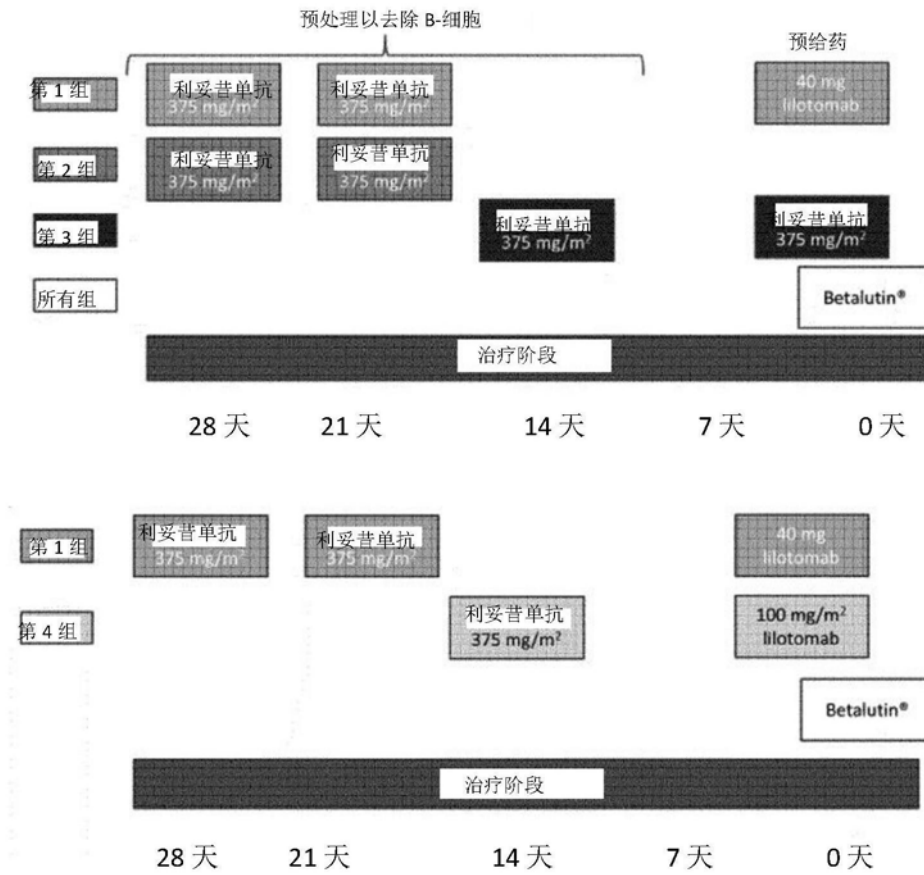


图8

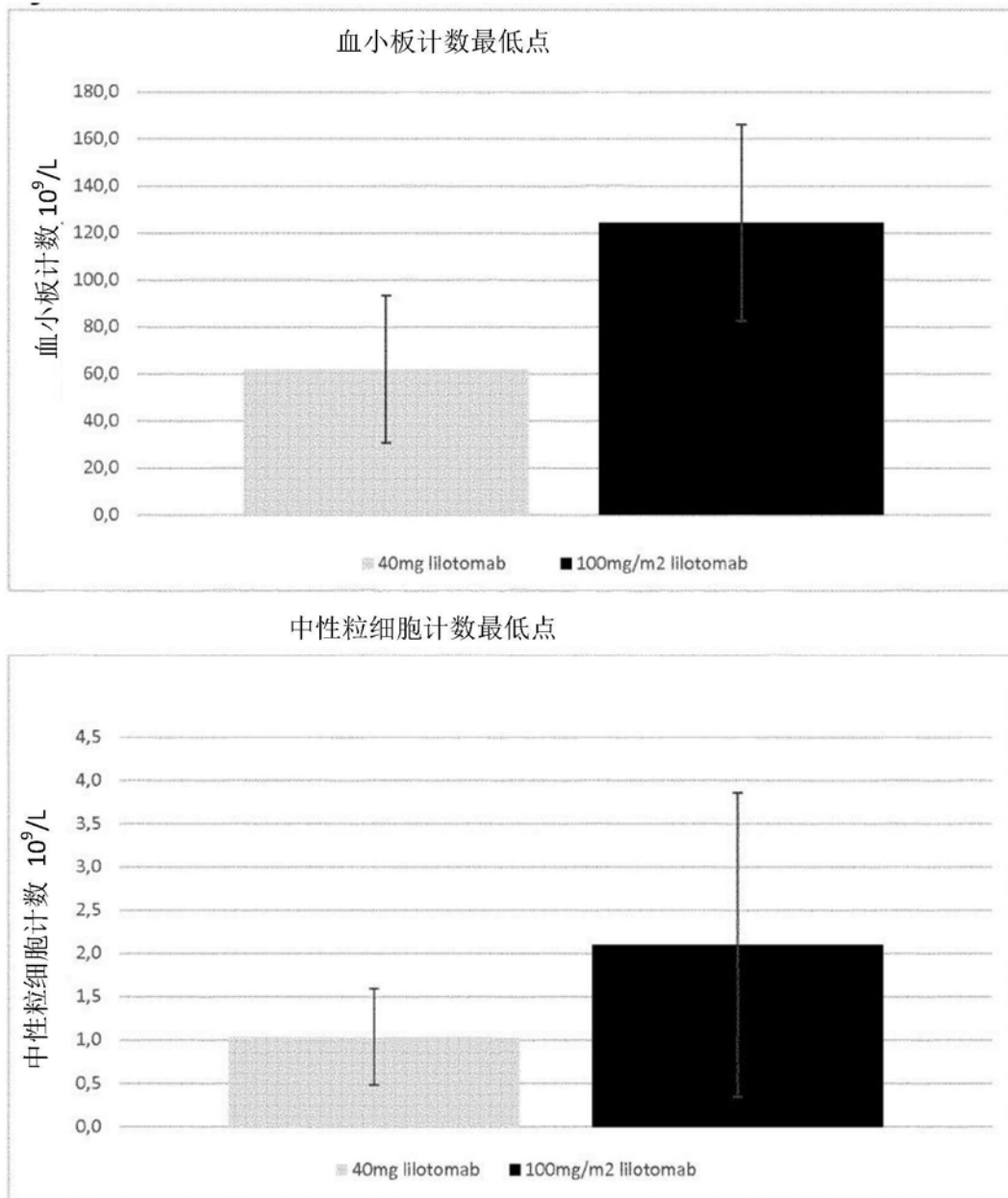


图9

	第 1 组 (包括阶段 2)			第 2 组		第 3 组	第 4 组
	10 MBq/ kg N=4, n (%)	15 MBq/ kg N=22, n (%)	20 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=2, n(%)	10 MBq/ kg N=1, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)	15 MBq/k g N=3, n (%)
剂量限制性毒性	-	4 (18%)	3 (100%)	2 (100%)	-	1 (33%)	-
3-4 级 血小板减少症	1 (25%)	10 (45%)	3 (100%)	2 (100%)	-	2 (67%)	-
3-4 级 中性粒细胞减少症	2 (50%)	8 (36%)	3 (100%)	2 (100%)	-	3 (100%)	-
3-4 级 淋巴细胞减少症	-	2 (9%)	-	-	-	3 (100%)	-
3-4 级 WBC 计数减少	-	6 (27%)	-	2 (100%)	-	3 (100%)	-
4 级 败血症	-	-	-	1 (50%) [1]	-	-	-
4 级 肿瘤切除术	-	1 (5%)	-	-	-	-	-
3 级 脱水	-	-	-	-	-	-	1 (33%)
3 级 鼻出血	-	-	1 (33%) [1]	-	-	-	-
3 级 咽炎	-	-	-	1 (50%) [1]	-	-	-
3 级 肺炎	1 (25%) [1]	-	-	-	-	-	-
3 级 肺栓塞	1 (25%)	-	-	-	-	-	1 (33%)
3 级 尿路感染	-	-	-	-	-	1 (33%)	-

图10

	第 1 组				第 2 组		第 3 组	第 4 组	总计
	10 MBq/kg N=4 n (%)	15 MBq/kg Phase 1+ 2 N=21* n (%)	15 MBq/kg Phase 2 only N=16 n (%)	20 MBq/kg N=3 n (%)	15 MBq/kg N=2 n (%)	10 MBq/kg N=1 n (%)	15 MBq/kg N=3 n (%)	15 MBq/kg N=1 n (%)	10-20 MBq/kg N=35 n (%)
总反应率 (CR + PR)	2 (50%)	13 (62%)	11 (69%)	3 (100%)	1 (50%)	1 (100%)	2 (67%)	0	21 (60%)
总缓解 (CR)	0	8 (38%)	6 (38%)	2 (67%)	0	0	0	0	10 (29%)
部分缓解 (PR)	2 (50%)	5 (24%)	5 (31%)	1 (33%)	1 (50%)	1 (100%)	2 (67%)	0	11 (31%)
稳定疾病 (SD)	1 (25%)	3 (14%)	2 (13%)	0	1 (50%)	0	0	0	5 (14%)
进行性疾病 (PD)	1 (25%)	5 (24%)	3 (19%)	0	0	0	1 (33%)	1 (100%)	8 (23%)

图11

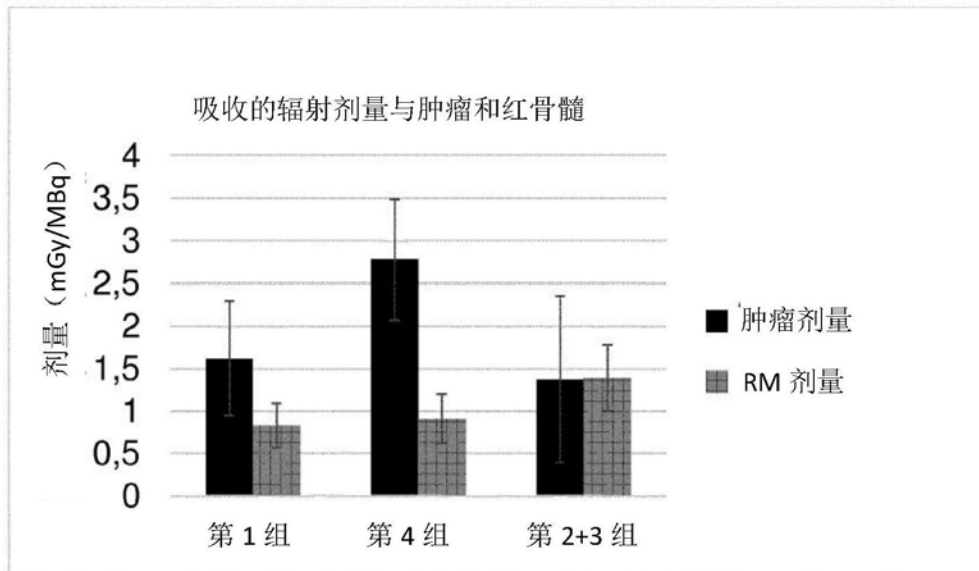


图12

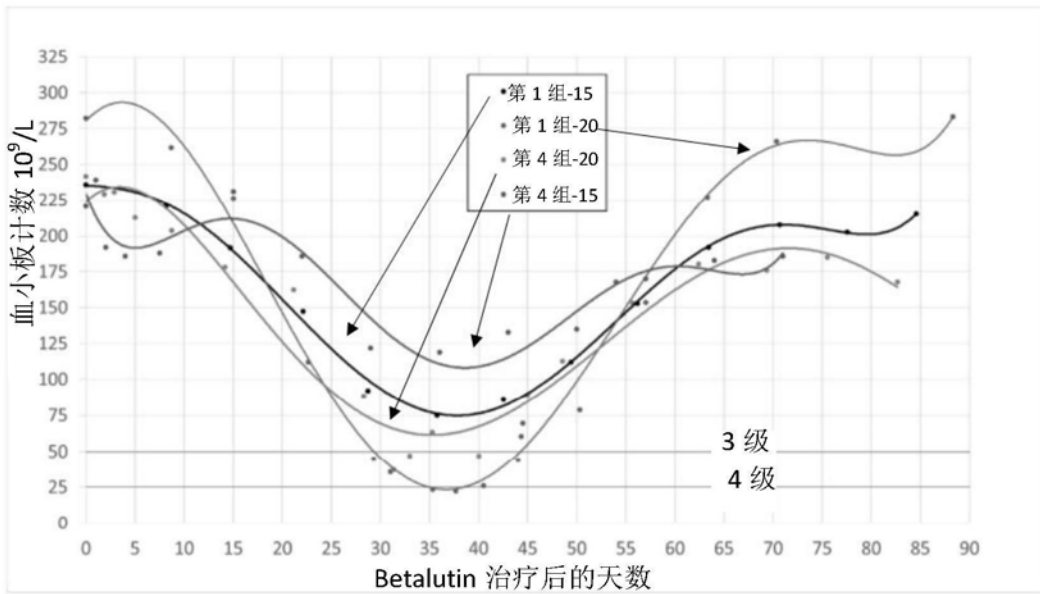


图13

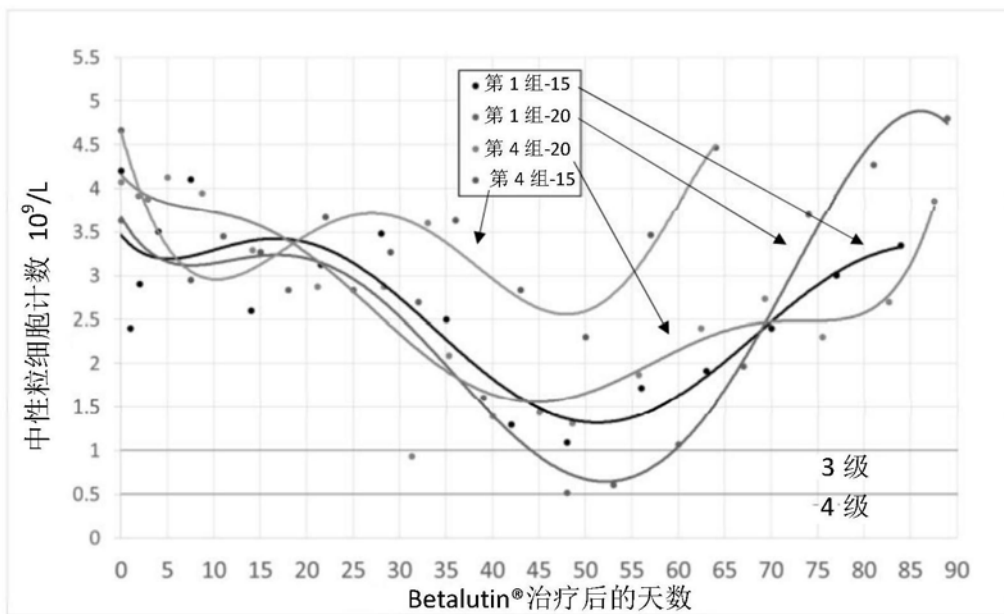


图14