202102211

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202102211 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：109109207　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 19 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/20 (2006.01)*　*A61K31/4184 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/03/19　美國　62820767

(71)申請人：美商拉斐爾製藥公司 (美國) RAFAEL PHARMACEUTICALS, INC.　(US)

美國

美國威克森林大學健康科學機構 (美國) WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES　(US)

美國

美國史隆凱特林紀念癌症中心 (美國) MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER　(US)

美國

(72)發明人：帕爾迪　提摩西 S PARDEE, TIMOTHY S. (US)；艾德爾森　傑佛瑞 D EDELSON, JEFFREY D. (US)；諾伊　亞瑞艾拉 NOY, ARIELA (US)；拉馬爾　札涅塔 LAMAR, ZANETTA (US)

(74)代理人：賴安國；王立成

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：29 項　圖式數：0　共 72 頁

(54)名稱

用於使用６，８－雙－苄硫基－辛酸治療淋巴瘤之治療方法及組成物

(57)摘要

本發明提供了使用 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽、視需要與第二治療劑組合用於治療淋巴瘤之方法、組成物和醫療套組。

The invention provides methods, compositions, and medical kits for treating lymphoma using 6,8-bis-benzylthio-octanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with a second therapeutic agent.

202102211

202102211

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於使用6,8-雙-苄硫基-辛酸治療淋巴瘤之治療方法及組成物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING LYMPHOMA USING 6,8-BIS-BENZYLTHIO-OCTANOIC ACID

【中文】本發明提供了使用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽、視需要與第二治療劑組合用於治療淋巴瘤之方法、組成物和醫療套組。

【英文】The invention provides methods, compositions, and medical kits for treating lymphoma using 6,8-bis-benzylthio-octanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with a second therapeutic agent.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於使用6,8-雙-苄硫基-辛酸治療淋巴瘤之治療方法及組成物

【英文發明名稱】 THERAPEUTIC METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING LYMPHOMA USING 6,8-BIS-BENZYLTHIO-OCTANOIC ACID

## 【技術領域】

【0001】 本發明提供了使用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽用於治療淋巴瘤之方法、組成物和醫療套組（kit）。

## 【先前技術】

【0002】 柏基特氏淋巴瘤/白血病（BL）係一種高度侵襲性的血液學B細胞惡性腫瘤，其典型特徵係c-Myc過表現。柏基特的經典類型包括地方性、散發性和免疫缺陷性呈現。由於該等腫瘤的迅速增殖，治療的主要手段包括積極的化學療法和免疫療法。雖然強化組合化療方案（例如R-EPOCH）可以提供令人滿意的反應，但一些患者仍無法治癒，而且在該等情況下救治率極低（Dunleavy K.等人,「Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma [成人柏基特氏淋巴瘤的低強度治療]」, New Engl J Med.[新英格蘭醫學雜誌] 2013;369(20):1915）。NCCN指南指出，不存在確定的二線療法。

【0003】 已經確定了由myc癌基因驅動的彌漫性大B細胞淋巴瘤的高度侵襲性子集。患有myc雙重易位或三重易位以及具有抗凋亡基因bcl-2的患者預後較差（Horn H.等人,「MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts

outcome in diffuse large B-cell lymphoma [MYC狀態與BCL2和BCL6表現相結合可預示彌漫性大B細胞淋巴瘤的結果]」, Blood [血液], 2013年3月;121(12):2253-63）。儘管R-EPOCH可能是合適的，但R-CHOP療法的結果較差（Howlett C.等人,「Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis [一線劑量遞增的免疫化學療法與雙重打擊淋巴瘤患者的顯著無進展存活優勢相關：系統評價和meta分析]」, Br J Haematol.[英國血液學雜誌], 2015年8月;170(4):504-14）。但是，如果沒有可行的挽救策略，則有20%的患者將患有復發性/難治性疾病。

【0004】對於患有復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤（HL）或非何杰金氏淋巴瘤（NHL）的患者，挽救療法後進行自體造血細胞移植（AuHCT）僅對部分患者有效（Hagberg H.和Gisselbrecht C.,「Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study [在CD20彌漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）復發患者中進行R-ICE與R-DHAP的隨機化III期研究，然後進行高劑量療法，並再次隨機化以維持是否使用利妥昔單抗的治療：CORAL研究的更新]」, Ann Oncol.[腫瘤學年鑒] 2006;17 增刊4: iv31-32）。復發性HL可能有更有利的結果，據報導71%的患者沒有不良特徵，可藉由AuHCT獲得長期生存（Majhail NS等人,「Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma [自體幹細胞移植對原發性難治性或復發性何杰金氏淋巴瘤的長期結果]」, Biol Blood Marrow Transplant.[血液與

骨髓移植生物學]2006; 12:1065-1072）。對於侵襲性NHL（即通常以淋巴結中的腫瘤形式出現的高級別B細胞和T細胞NHL），復發性或難治性疾病的結果不太樂觀。符合移植條件的患者中有三分之一可能獲得長期無病生存，但是對於不適合移植的患者或移植後復發之患者，挽救療法幾乎不提供持久的緩解作用。

【0005】 因此，對於該等淋巴瘤患者而言，對另外的治療選擇存在明顯未滿足的醫療需求。本發明解決了這一需求並且提供了其他相關優勢。

【發明內容】

【0006】 本發明提供了使用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽用於治療淋巴瘤之方法、組成物和醫療套組。淋巴瘤可以是例如復發性或難治性的。淋巴瘤可以是例如復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤、雙重打擊（double hit）彌漫性大B細胞淋巴瘤、復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤、或復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽可以被配製為藥物組成物，例如含有離子配對劑的藥物組成物。6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽可以被配製為藥物組成物，用於與含有在組合療法中使用的一種或多種其他藥劑（例如苯達莫司汀(bendamustine)或其藥學上可接受的鹽）的藥物組成物分開地施用於患者。

【0007】 因此，本發明之一個方面提供了用於治療淋巴瘤之方法。該方法包括根據至少兩週的治療週期，向有需要的患者施用治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 $mg/m^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。

【0008】 本發明之另一方面提供了用於治療淋巴瘤之醫療套組。該醫療套組可以包含：(i) 包含6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的治療劑，和 (ii) 使用至少兩週的治療週期的用於治療患者的淋巴瘤的說明書，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。說明書可以規定例如6,8-雙-苄硫基-辛酸或藥學上可接受的鹽的施用途徑，例如藉由靜脈內施用。

【0009】 在以下詳細說明中，與另外的實施方式一起，更詳細地描述了本發明之前述方面。

## 【圖式簡單說明】

無

## 【實施方式】

【0010】 本發明提供了使用至少兩週的治療週期用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽用於治療淋巴瘤之方法、組成物、和醫療套組，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。淋巴瘤可以例如以復發性或難治性為特徵。6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽可以被配製為藥物組成物，例如含有離子配對劑的藥物組成物。6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽可以被配製為藥物組成物，用於與含有在組合療法中使用的一種或多種其他藥劑（例如苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽）的藥物組成物分開地施用於患者。除非另

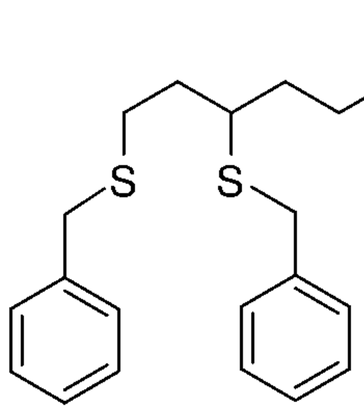
有指示，本發明之實踐採用了有機化學、藥理學、和生物化學的常規技術。在以下文獻中解釋了此類技術，例如「Comprehensive Organic Synthesis [綜合性有機合成]」（B.M.Trost和I. Fleming編輯, 1991-1992）；將其藉由引用結合。以下分部分列出了本發明之不同方面；然而，在特定部分中描述的本發明之方面並不限於任何特定部分。

**【0011】 I. 定義**

為了有助於理解本發明，以下定義了多個術語和短語。

【0012】 如本文所用的術語「一個/種（a或an）」和「該（the）」意指「一個或多個」，並且除非上下文不適當，否則包括複數。

【0013】 術語「6,8-雙-苄硫基-辛酸」係指具有化學結構



的化合物（被稱為CPI-613）。

【0014】 本發明之組成物中所含的某些化合物可以呈特定的幾何或立體異構形式存在。本發明將所有此類化合物，包括順式和反式異構物、*R*-和*S*-鏡像異構物、非鏡像異構物、(d)-異構物、(l)-異構物、其外消旋混合物及其其他混合物考慮為落入本發明之範圍內。

【0015】 如本文所用，術語「患者」係指要用本發明之方法治療的生物體。此類生物體較佳的是包括但不限於哺乳動物（例如鼠、猴、馬科（馬）、牛科（牛）、豬、犬、貓等）。術語「患者」最較佳的是指人類。

【0016】 如本文所用，術語「治療」包括導致病症、疾病、障礙等或其症狀的改善的任何作用，例如減輕、減少、調節、改善或消除。

【0017】 如本文所用，術語「藥物組成物」係指活性劑與惰性或活性載體的組合，使得該組成物適於向人類施用。

【0018】 本文採用短語「藥學上可接受的」係指在合理的醫學判斷範圍內，適於接觸人類和動物的組織使用，具有可接受的毒性、刺激性、過敏反應，並且具有的其他問題或併發症與合理的效益/風險比相稱的那些化合物、材料、組成物和/或劑型。

【0019】 如本文所用，術語「藥學上可接受的載體」係指適於在人類中使用的任何標準藥物載體。組成物還可以包括穩定劑和防腐劑。對於載體、穩定劑、和輔助劑的實例，參見例如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第15版, 麥克出版公司（Mack Publ. Co.）, 伊斯頓（Easton）, 賓夕法尼亞州（PA） [1975]。

【0020】 如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」係指適於向人類施用的本發明化合物的任何鹽（例如，酸式鹽或鹼式鹽）。如熟悉該項技術者已知的，本發明之化合物的「鹽」可以源自無機的或有機的酸和鹼。酸的實例包括但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、對甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其他酸，例如草酸，當其自身不是藥學上可接受的時，可以用於製備鹽，該鹽用作獲得本發明之化合物及其藥學上可接受的酸加成鹽的中間體。鹼的實例包括但不限於鹼金屬（例如鈉）氫氧化物、鹼土金屬（例如鎂）氫氧化物、氨、以及具有式$NW_3$的化合物，其中W係$C_{1-4}$烷基等。

【0021】 鹽的另外的實例包括使用美國專利案號8,263,653中描述的離子配對劑製備的鹽，將其全部公開內容藉由引用結合在此。可以按照以下文獻中的指導選擇其他離子配對劑：Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection

and Use [藥用鹽手冊：性質、選擇和用途], UIPAC, 威利-VCH出版社（Wiley-VCH）, P.H. Stahl編，將其全部公開內容藉由引用結合在此。

【0022】 鹽的另外的實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、氟庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽（palmoate）、果膠酸鹽（pectinate）、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽等。鹽的仍其他實例包括與合適的陽離子（例如$Na^+$、$NH_4^+$、和$NW_4^+$（其中W係$C_{1-4}$烷基基團））等複合的本發明之化合物的陰離子。術語「烷基」係本領域公認的，並且包括飽和的脂肪烴基團，包括直鏈烷基基團和支鏈烷基基團。

【0023】 在某些實施方式中，藥學上可接受的鹽係從以下酸製備的那些：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、馬來酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲基磺酸、甲酸、丙二酸、丁二酸、萘-2-磺酸、和苯磺酸。在某些其他實施方式中，藥學上可接受的鹽係鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如羧酸基團的鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。

【0024】 對於治療用途，將本發明化合物的鹽考慮為係藥學上可接受的。然而，非藥學上可接受的酸和鹼的鹽也可以用於，例如藥學上可接受的化合物的製備或純化。

【0025】 在整個說明書中，在組成物和套組被描述為具有、包括或包含具體化合物的情況下，或在製程和方法被描述為具有、包括、或包含具體步驟的情況下，考慮到另外地，存在本發明之組成物和套組，其基本上由或由敘述的化合

物組成，並且存在根據本發明之製程和方法，其基本上由或由敘述的加工步驟組成。

【0026】 一般而言，除非另外說明，否則規定百分比的組成物係按重量計的。另外，如果一個變數未附帶一個定義，則對照該變數之前的定義。

【0027】 **II. 治療應用**

本發明提供了一種用於治療淋巴瘤之方法。該方法包括根據至少兩週的治療週期，向有需要的患者施用治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 $mg/m^2$ 或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。可以根據本文描述的一個或多個特徵進一步表徵該方法。

【0028】 **淋巴瘤之類型**

可以根據淋巴瘤的嚴重程度或類型進一步表徵該方法。在某些實施方式中，淋巴瘤係I期淋巴瘤，其中該癌症位於一個淋巴結區域或該癌症已侵襲一個淋巴外器官或部位，但未侵襲任何淋巴結區域。在某些實施方式中，淋巴瘤係II期淋巴瘤，其中在隔膜同一側的兩個或更多個淋巴結區域發現該癌症，或者該癌症累及一個器官及其區域淋巴結，而在隔膜同一側的其他淋巴結區域則有癌症或無癌症。在某些實施方式中，淋巴瘤係III期淋巴瘤，其中隔膜兩側的淋巴結中都有癌症。在某些實施方式中，淋巴瘤係IV期淋巴瘤，其中癌症已擴散到淋巴結以外的一個或多個器官。在某些實施方式中，淋巴瘤係進行性淋巴瘤或難治性淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性（recurrent或relapsed）淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性淋巴瘤或難治性淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係T細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。在某些實施方

式中，淋巴瘤係先前未治療的。在某些實施方式中，患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，患者已接受造血細胞移植。

【0029】 在某些實施方式中，淋巴瘤係柏基特氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤，其中患者先前的至少一線的治療已失敗。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤，其中患者先前的骨髓移植已失敗。在某些實施方式中，淋巴瘤係雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*重排的高級別B細胞淋巴瘤（DHL/THL）。在某些實施方式中，淋巴瘤係何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係T細胞非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。在某些實施方式中，淋巴瘤係何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受或尚未接受造血

細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已維汀-布侖妥昔單抗（brentuximab vedotin）和PD-1抑制劑失敗。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗並且已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤，其中患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗並且尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者尚未接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受造血細胞移植。在某些實施方式中，淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤，其中患者已接受或尚未接受造血細胞移植。

**【0030】 向患者施用治療劑的一般方面**

通常，以足以治療疾病或障礙的治療有效量將治療劑遞送給患者。治療可以涉及一天或更多天的一次或若干次施用，並且可以由個體醫師調節劑量，從而實現希望的效果。較佳的是，所使用的一種或多種藥劑的劑量應足以主要與腫瘤細胞相互作用，而正常細胞相對未受傷害。

【0031】 可以按單次劑量或按個體分次劑量的形式施用劑量，例如每天從一次至四次或更多次。較佳的是，按單次劑量施用每日劑量。在某些劑量下，受試者中的反應不足的情況下，可以採用甚至更高的劑量（或藉由不同的、更局部的遞送途徑的有效更高劑量），至患者耐受的程度。

【0032】 對於組合療法，可以根據治療週期以特定順序和/或在相同或不同天施用組合療法中的組分。例如，在某些實施方式中，在施用第二治療劑之前（例如在治療週期中更早的一天），向患者施用至少一個劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，可以在治療週期的同一天，施用組

合療法的活性組分，例如同時地共施用。在某些實施方式中，可以將治療週期重複一次或多次，從而將患者的益處最大化。

**【0033】 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽**

在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些其他實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的鹽。在某些實施方式中，治療劑係處於與三乙醇胺的離子對形式的6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些實施方式中，治療劑係6,8-雙-苄硫基-辛酸的三乙醇胺鹽。

【0034】 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽可以被配製為包含藥學上可接受的載體的藥物組成物。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸和藥學上可接受的載體。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸的離子對和藥學上可接受的載體。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸的藥學上可接受的鹽和藥學上可接受的載體。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸和三乙醇胺。在某些實施方式中，藥物組成物包含處於與三乙醇胺的離子對形式的6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些實施方式中，藥物組成物進一步包含右旋糖和水。

【0035】 在某些實施方式中，藥物組成物包含三乙醇胺和6,8-雙-苄硫基-辛酸，三乙醇胺與6,8-雙-苄硫基-辛酸的莫耳比係約10 : 1至約1 : 10。在某些實施方式中，三乙醇胺與6,8-雙-苄硫基-辛酸的莫耳比係約10 : 1至約5 : 1。在某些實施方式中，三乙醇胺與6,8-雙-苄硫基-辛酸的莫耳比係約8 : 1。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M三乙醇胺水溶液中的50 mg/mL溶液。在某些實施方式中，藥物組成物包含6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M三乙醇胺水溶液中的溶液，該溶液用無菌的5%注射用右旋糖水溶液（D5W）從50 mg/mL稀釋到低至4 mg/mL。

【0036】 可以使用的示例性離子配對劑包括，例如三級胺（諸如三乙醇胺）、其他胺（諸如二乙醇胺、單乙醇胺、甲滅酸和緩血酸胺），及其組合。在某些實施方式中，離子配對劑係有機布朗斯台德鹼（Bronsted base）。在某些其他實施方式中，離子配對劑係胺化合物。在其他實施方式中，離子配對劑係單烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、胺基取代的脂肪醇、羥基單烷基胺、羥基二烷基胺、羥基三烷基胺、胺基取代的雜脂肪醇、烷基二胺、取代的烷基二胺或含有至少一個環氮原子的視需要取代的雜芳基基團。

【0037】 另外的示例性離子配對劑包括，例如聚乙亞胺、聚麩胺酸、氨、L-精胺酸、苯乙苄胺苄星青黴素、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、地阿諾（deanol）、二乙醇胺（2,2’-亞胺基雙(乙醇)）、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、哈胺（hydrabamine）、1H-咪唑、離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)-味啉、哌啡、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啶、氫氧化鈉、三乙醇胺（2,2’,2’’-次氮基三(乙醇)）、胺丁三醇和氧化鋅。在某些其他實施方式中，離子配對劑係二異丙醇胺、3-胺基-1-丙醇、葡甲胺、味啉、吡啶、菸醯胺、三(羥甲基)胺基甲烷、2-((2-二甲胺基)乙氧基)乙醇、2-(二甲胺基)乙醇、1-(2-羥乙基)吡咯啶或氫氧化銨。在某些其他實施方式中，離子配對劑係鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鋇。

**【0038】 示例性施用途徑**

可以根據施用途徑進一步表徵治療方法。例如，在某些實施方式中，將6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽靜脈內施用於患者。在某些實施方式中，將6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽作為靜脈內輸液在兩小時內經由中央靜脈導管施用。

**【0039】 示例性給藥量和方案**

可以根據向患者施用的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的劑量進一步表徵治療方法。如本文所用，所述劑量係指6,8-雙-苄硫基辛酸的施用量，使得如果施用較高分子量的藥學上可接受的鹽代替游離酸，則鹽的劑量成比例增加，以提供所述劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約3,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約3,000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約2,000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,500 mg/m$^2$

的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約1000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的任一天以約500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0040】 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的每日劑量可以根據所治療的特定淋巴瘤而變化。例如，以上任何每日劑量均可適合於治療經典何杰金氏淋巴瘤或T細胞非何杰金氏淋巴瘤，包括復發性或難治性的經典何杰金氏淋巴瘤或T細胞非何杰金氏淋巴瘤。當治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤時，在向患者施用的任一天較佳的是以約2,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤時，在向患者施用的任一天較佳的是以約2,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤（DHL/THL）時，在向患者施用的任一天較佳的是以約2,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0041】 在某些實施方式中，可以根據用於向患者施用6,8-雙-苄基硫-辛酸或其藥學上可接受的鹽的給藥方案來表徵治療方法。因此，在某些實施方式中，

根據至少兩週的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用。在某些實施方式中，治療週期係兩週。在某些實施方式中，治療週期係三週。在某些實施方式中，治療週期係四週。在某些實施方式中，治療週期包括誘導期和維持期，其中誘導期中的給藥方案不同於維持期中的給藥方案。在某些實施方式中，維持期治療週期重複至少一次。在某些實施方式中，維持期包含至少2個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少3個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少4個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少5個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少6個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少7個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少10個週期。

【0042】 當治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期，施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤（DHL/THL）時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期，施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期，施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，維持期治療週期重複至少一次。在某些實施方式中，維持期包含至少2個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少3個週期。在某些實施方式中，

維持期包含至少4個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少5個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少6個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少7個週期。在某些實施方式中，維持期包含至少10個週期。

【0043】 當治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，該治療週期包括誘導期隨後是維持期，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天以約2,500 mg/m$^2$的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤（DHL/THL）時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天以約2,500 mg/m$^2$的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤時，較佳的是根據包括誘導期隨後是維持期的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中該誘導期包括兩個兩週的週期，並且該維持期包括一個或多個三週的週期，並且在每個週期的第1-5天以約2,500 mg/m$^2$的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0044】 當治療經典何杰金氏淋巴瘤，例如復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤時，較佳的是根據四週的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中在每個週期的第1-4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。當治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤時，較佳的是根據四週的治療週期施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，其中在每個週期的第1-4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0045】 當使用四週的治療週期來治療經典何杰金氏淋巴瘤，例如復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或T細胞非何杰金氏淋巴瘤（包括復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤）時，可以在每個週期的第1-4天以約500 mg/m$^2$、750 mg/m$^2$、1,000 mg/m$^2$、1,250 mg/m$^2$、1,500 mg/m$^2$、1,750 mg/m$^2$、2,000 mg/m$^2$、2,250 mg/m$^2$、2,500 mg/m$^2$、2,750 mg/m$^2$、或3,000 mg/m$^2$的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在每個四週的治療週期的第1-4天以約2,500 mg/m$^2$或更少的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在每個週期的第1-4天以約3,000 mg/m$^2$或更少的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0046】 在某些實施方式中，給藥週期重複至少一次。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有5個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有6個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有7個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有8個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有9個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有10個週期或更多個週期的治療。

**【0047】 第二治療劑**

在某些實施方式中，本發明之方法進一步包括施用治療有效量的第二治療劑。例如，本發明提供了一種用於治療淋巴瘤之方法，該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的

a. 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及

b. 第二治療劑；

根據至少兩週的治療週期，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。在某些實施方式中，第二治療劑係化學治療劑。在某些實施方式中，第二治療劑係苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，第二治療劑係鹽酸苯達莫司汀。

**【0048】 第二治療劑的示例性施用途徑**

可以根據第二治療劑的施用途徑進一步表徵治療方法。例如，在某些實施方式中，可以將第二治療劑靜脈內施用於患者。在某些實施方式中，第二治療劑係鹽酸苯達莫司汀，並藉由靜脈內輸注在10分鐘內施用。

**【0049】 第二治療劑的示例性給藥量和方案**

可以根據施用於患者的第二治療劑的劑量進一步表徵治療方法。因此，在某些實施方式中，在將第二治療劑施用於患者的任一天以從約50 mg/m$^2$至約150 mg/m$^2$的劑量範圍將第二治療劑施用於患者。在某些實施方式中，在將第二治療劑施用於患者的任一天以從約70 mg/m$^2$至約120 mg/m$^2$的劑量範圍將第二治療劑施用於患者。在某些實施方式中，在將第二治療劑施用於患者的任一天以從約80 mg/m$^2$至約100 mg/m$^2$的劑量範圍將第二治療劑施用於患者。在某些實施方式中，在將第二治療劑施用於患者的任一天以約90 mg/m$^2$的劑量將第二治療劑施用於患者。如本文所用，當敘述苯達莫司汀（bendamustine）或其藥學上可接受的鹽的劑量時，係指所施用的鹽酸苯達莫司汀的量，使得如果施用較低分子量的游離鹼或較高或較低分子量的藥學上可接受的鹽代替鹽酸苯達莫司汀，則游離鹼或其他鹽的劑量成比例地降低或增加，以提供與鹽酸苯達莫司汀等效的劑量。

【0050】 根據用於將第二治療劑施用於患者的給藥方案進一步表徵治療方法。當治療經典何杰金氏淋巴瘤，例如復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、

或者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或T細胞非何杰金氏淋巴瘤（包括復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤）時，第二治療劑較佳的是係苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，第二治療劑係鹽酸苯達莫司汀。當治療經典何杰金氏淋巴瘤，例如復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或T細胞非何杰金氏淋巴瘤（包括復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤）時，較佳的是根據四週的治療週期施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽，其中在每個週期的第4和5天施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。例如，本發明提供了一種治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤或復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤之方法，該方法包括根據四週的治療週期，向有需要的患者施用治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽之步驟，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且進一步包括在每個週期的第4和5天向患者施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽的步驟。

【0051】 當治療經典何杰金氏淋巴瘤，例如復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤、或T細胞非何杰金氏淋巴瘤（包括復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤）時，根據用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽作為第二治療劑的四週的治療週期，可以在每個週期的第4和5天以約50 mg/m$^2$、60 mg/m$^2$、70 mg/m$^2$、80 mg/m$^2$、85 mg/m$^2$、90 mg/m$^2$、95 mg/m$^2$、100 mg/m$^2$、110 mg/m$^2$、120 mg/m$^2$、或130 mg/m$^2$的每日劑量施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在每個四週的週期的第4和5天以約100 mg/m$^2$或更少的每日劑量施

用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在每個四週的週期的第4和5天以約90 mg/m$^2$或更少的每日劑量施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在每個四週的週期的第4和5天以約90 mg/m$^2$的每日劑量施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽係鹽酸苯達莫司汀，並且在每個四週的週期的第4和5天以約100 mg/m$^2$或更少的每日劑量施用鹽酸苯達莫司汀。在某些實施方式中，在每個四週的週期的第4和5天以約90 mg/m$^2$或更少的每日劑量施用鹽酸苯達莫司汀。在某些實施方式中，在每個四週的週期的第4和5天以約90 mg/m$^2$的每日劑量施用鹽酸苯達莫司汀。

【0052】 在某些實施方式中，本發明提供了一種用於治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤之方法，該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的

a. 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及

b. 苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽；

根據四週的治療週期，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約3,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的劑量施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。在某些實施方式中，該患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的

劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0053】在某些實施方式中，本發明提供了一種用於治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤之方法，該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的

a. 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及

b. 苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽；

根據四週的治療週期，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約3,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的劑量施用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約2,000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式

中，在向患者施用的每天以約1,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,250 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,250 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1,000 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約1000 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約750 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約750 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方式中，在向患者施用的每天以約500 mg/m$^2$的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【0054】 在某些實施方式中，給藥週期重複至少一次。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有5個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有6個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有7個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有8個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有9個週期或更多個週期的治療。在某些實施方式中，本發明之方法包括具有10個週期或更多個週期的治療。

**【0055】 治療功效和安全性**

可以藉由治療的功效和安全性進一步表徵本發明之治療方法。較佳的是，該方法提供了可接受的安全性特性，其中治療的益處超過了風險。當在至少5名

患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤的患者的II期臨床試驗中測試時，本發明之方法較佳的是提供了至少約10%的總體反應率、至少約1個月的反應期、至少約1個月的無進展存活期（PFS）、和/或至少約1個月的總體存活期（OS）。較佳的是，II期臨床試驗包括至少10名患者。更較佳的是，II期臨床試驗包括至少15名患者。更較佳的是，II期臨床試驗包括16名患者。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤的患者中提供了至少約20%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約30%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約40%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約50%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約60%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約70%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約80%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約90%的總體反應率。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤的患者中提供了至少約2個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約3個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約4個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約5個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約6個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約7個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約8個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約9個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約10個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約11個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約12個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約14個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約16個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳

的是，本發明之方法提供了至少約18個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約20個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約24個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，根據實例1中列出的程序進行II期臨床試驗。

【0056】當在至少5名患有具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤（雙重打擊淋巴瘤（DHL）或三重打擊淋巴瘤（THL））的患者的II期臨床試驗中測試時，本發明之方法較佳的是提供了至少約10%的總體反應率、至少約1個月的反應期、至少約1個月的無進展存活期、和/或至少約1個月的總體存活期。較佳的是，II期臨床試驗包括至少10名患者。更較佳的是，II期臨床試驗包括至少15名患者。更較佳的是，II期臨床試驗包括16名患者。較佳的是，本發明之方法在患有DHL或THL的患者中提供了至少約20%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約30%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約40%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約50%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約60%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約70%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約80%的總體反應率。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約90%的總體反應率。較佳的是，本發明之方法在患有DHL或THL的患者中提供了至少約2個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約3個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約4個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約5個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約6個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約7個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約8個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約9個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的

是，本發明之方法提供了至少約10個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約11個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約12個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約14個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約16個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約18個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約20個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約24個月的反應期、PFS、和/或OS。較佳的是，根據實例1中列出的程序進行II期臨床試驗。

【0057】 當在至少3名患有復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤的患者的臨床試驗中測試時，本發明之方法較佳的是提供了至少約10%的反應率、至少約10%的疾病控制率（DCR）、至少約1個月的無進展存活期、和/或至少約1個月的總體存活期。在某些實施方式中，臨床試驗中的患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。較佳的是，臨床試驗包括至少5名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少7名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少10名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少12名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少15名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少17名患者。更較佳的是，臨床試驗包括19名患者。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤的患者中提供了至少約20%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約30%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約40%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約50%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約60%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約70%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約80%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約90%的反

應率和/或DCR。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤的患者中提供了至少約2個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約3個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約4個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約5個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約6個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約7個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約8個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約9個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約10個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約11個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約12個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約14個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約16個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約18個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約20個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約24個月的PFS、和/或OS。較佳的是，根據實例2中列出的程序進行臨床試驗。

【0058】 當在至少3名患有復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者的臨床試驗中測試時，本發明之方法較佳的是提供了至少約10%的反應率、至少約10%的疾病控制率（DCR）、至少約1個月的無進展存活期、和/或至少約1個月的總體存活期。較佳的是，臨床試驗包括至少5名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少7名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少10名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少12名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少15名患者。更較佳的是，臨床試驗包括至少17名患者。更較佳的是，臨床試驗包括19名患者。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者中提供了至少約20%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約

30%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約40%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約50%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約60%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約70%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約80%的反應率和/或DCR。更較佳的是，本發明之方法提供了至少約90%的反應率和/或DCR。較佳的是，本發明之方法在患有復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者中提供了至少約2個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約3個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約4個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約5個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約6個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約7個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約8個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約9個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約10個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約11個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約12個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約14個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約16個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約18個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約20個月的PFS、和/或OS。較佳的是，本發明之方法提供了至少約24個月的PFS、和/或OS。較佳的是，根據實例2中列出的程序進行臨床試驗。

**【0059】 進行治療的患者**

可以根據待治療的患者進一步表徵治療方法。較佳的是，患者係人類。在某些實施方式中，患者係成人。

**【0060】 III. 醫療套組**

本發明之另一方面提供了含有本文所述之治療劑和/或藥物組成物的醫療套組，以及根據本文所述之治療應用，使用該等套組治療淋巴瘤的說明書。在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據本文所述之治療應用，使用6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽治療患者的淋巴瘤的說明書。在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 包含6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的第一治療劑，以及 (ii) 根據本文所述之治療應用，使用第一治療劑與 (a) 包含苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽的第二治療劑組合治療患者的淋巴瘤的說明書。

【0061】 在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據至少兩週的治療週期用於治療有需要的患者的淋巴瘤的說明書，其中在每個治療週期期間，在第一週期間指示施用6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量指示施用6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。

【0062】 在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據包括兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的治療方案，用於治療有需要的患者的復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤的說明書，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一每日劑量指示施用6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。

【0063】 在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 6,8-雙-芊硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據包括兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的治療方案，用於治療有需要的患者的具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤的說明書，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的

每天以約2,500 mg/m$^2$的單一每日劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤。

【0064】 在某些實施方式中，醫療套組包含 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據四週的治療週期用於治療有需要的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤的說明書，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天指示施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量指示施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤。

【0065】 在某些實施方式中，該醫療套組包含 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據四週的治療週期用於治療有需要的患者的復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤的說明書，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天指示施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量指示施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

## 【0066】 IV. 治療方法

本發明之另一方面提供了在其中提供了本文所述之治療劑和/或藥物組成物的治療方法，以及根據本文所述之治療應用，使用該方法治療淋巴瘤的說明書。在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據本文所述之治療應用，使用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學

上可接受的鹽治療患者的淋巴瘤的說明書。在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 包含6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的第一治療劑，以及 (ii) 根據本文所述之治療應用，使用第一治療劑與 (a) 包含苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽的第二治療劑組合治療患者的淋巴瘤的說明書。

【0067】 在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據至少兩週的治療週期用於治療有需要的患者的淋巴瘤的說明書，其中在每個治療週期期間，在第一週期間指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 $mg/m^2$或更少的劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以治療淋巴瘤。

【0068】 在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據包括兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的方案，用於治療有需要的患者的復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤的說明書，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的每天以約2,500 $mg/m^2$的單一每日劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。

【0069】 在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據包括兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的方案，用於治療有需要的患者的具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤的說明書，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的每天以約2,500 $mg/m^2$的單一每日劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤。

【0070】 在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據四週的治療週期用於治療有需要的患者的復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤的說明書，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天指示施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量指示施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤。

【0071】 在某些實施方式中，治療方法包括提供 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據四週的治療週期用於治療有需要的患者的復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤的說明書，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天指示施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量指示施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量指示施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

【0072】 **V. 藥物組成物**

6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽的任何合適的藥物組成物可以用於本發明之治療應用、醫療套組和治療方法中。在某些實施方式中，6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽被配製為在1 M（150 mg/mL）三乙醇胺水溶液中的50 mg/mL溶液，將其用無菌的5%注射用右旋糖（D5W）從50 mg/mL稀釋至低至4 mg/mL，之後作為靜脈內輸液在兩小時內經由中央靜脈導管施用。較佳的是，用D5W將該50 mg/mL溶液稀釋到12.5 mg/mL的6,8-雙-苄硫基-辛酸濃度。

【0073】可以使用苯達莫司汀或其藥學上可接受的鹽的任何合適的藥物組成物。在某些實施方式中，鹽酸苯達莫司汀被配製為在聚乙二醇400中的25 mg/mL溶液，其進一步包含丙二醇（0.1 mL/mL）和一硫代甘油（5 mg/mL）。將該溶液轉移到50 mL的輸注袋中，該輸注袋含0.9%氯化鈉注射液或2.5%右旋糖/0.45%氯化鈉注射液或D5W，以提供約1.85-5.6 mg/mL鹽酸苯達莫司汀的最終濃度，將其在約10分鐘的時間段內靜脈內輸注至患者。鹽酸苯達莫司汀的該配製物在商標名BENDEKA®下可商購。在某些實施方式中，鹽酸苯達莫司汀被配製成凍乾粉末，以用無菌注射用水重構。將該重構溶液轉移到500 mL的輸注袋中，該輸注袋含0.9%氯化鈉注射液或2.5%右旋糖/0.45%氯化鈉注射液，以提供約0.2-0.6 mg/mL鹽酸苯達莫司汀的最終濃度，將其在約30分鐘或更短的時間段內靜脈內輸注至患者。鹽酸苯達莫司汀的該配製物在商標名TREANDA®下可商購。

【0074】以上說明書描述了本發明之多個方面和實施方式，包括治療應用、治療方法、藥物組成物和醫療套組。本申請明確地考慮了該等方面和實施方式的所有組合和排列。

【0075】**實例**

現在藉由參考以下實例，將更容易理解正總體上描述的本發明，僅出於說明本發明之某些方面和實施方式的目的包括該等實例，而不意在限制本發明。

【0076】**實例 1 - 使用6,8-雙-苄硫基-辛酸治療人類患者的復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病或雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤**

*研究設計*

患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病（組群1）或具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤（DHL/THL；組群2）的患者的6,8-雙-苄硫基-辛酸（CPI-613）的II期臨床試驗。研究人員和受試者對於治療而言不是盲的。

【0077】主要目的是確定在作為兩個分開的組群進行分析的、患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病和雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤的患者中CPI-613的總體反應率。次要目的是 (a) 當在患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病（BL）和雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤（DHL）的患者（單獨進行分析）中使用CPI-613時，評估反應期、無進展存活期（PFS）和總體存活期（OS），以及 (b) 在患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病和雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤的患者（單獨進行分析）中評估CPI-613的安全性。一個探索性目的是使主要和次要結果與治療前的生物標誌物（包括免疫組織化學和治療前細胞介素譜的差異）相關聯。該等將包括作為種系DNA的來源以檢查可預測毒性或耐藥性/功效的單一核苷酸多態性（SNP）的PBMC，以及用於糖酵解/TCA循環的血漿和其他具有類似特徵的代謝物。

【0078】*患者納入標準*

入組前，患者必須滿足以下所有納入標準；

1. 必須≥18歲。

2. 入選機構確認了柏基特氏淋巴瘤/白血病或具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤的組織學診斷。

3. 至少一個先前治療線失敗。

4. 先前的骨髓移植後失敗，或因柏基特氏淋巴瘤/白血病或DHL/THL無資格參加或選擇不參加骨髓移植。

5. ECOG體能狀態為≤3。

6. 如RECIL標準（2017）所定義的可測量疾病、或孤立的骨髓受累。

7. 患者必須已經從用抗癌藥物、放療或其他抗癌方式進行的任何先前治療的急性、非血液學、非感染性毒性中完全恢復。先前治療具有持續性、非血液學、非感染性毒性的患者，必須有文件證明消退≤2級。

8. 提供中央靜脈通路（例如，portacath、PICC線或等效物）。

9. 在入組前≤2週，所獲得的實驗室值必須證明有足夠的肝功能、腎功能和凝血功能，定義如下：

- 天冬胺酸轉胺酶（AST/SGOT）≤5 × 正常上限（ULN）
- 丙胺酸轉胺酶（ALT/SGPT）≤5 × ULN
- 總膽紅素 ≤1.5× ULN（除非與溶血或捷倍耳氏症候群有關）
- 肌酸酐清除率 >=40mL/min，藉由24小時肌酸酐清除率或由修改的Cockcroft=Gault公式計算得出（使用理想體重[IBM]代替質量）：CRCL =(140-年齡) × IBM (kg) × [如果係女性則為0.85]/[(72血清肌酸酐(mg/dL)]
- 國際標準化比率（INR）必須 <1.5。由於發生血小板減少症，患有凝血病的患者不應參加。接受抗凝劑治療的患者應接受短效療法（例如，低分子量肝素），而不是口服抗凝劑。
- 白蛋白 ≥2.0 g/dL（或 ≥20 g/L）

10. 在研究期間，具有懷孕可能的婦女（即絕經前或非手術絕育的女性）必須接受避孕方法（禁欲、子宮內避孕器[IUD]、口服避孕藥、或雙重隔離器件（double barrier device）），並且在治療開始前2週內，必須具有陰性血清或進行尿妊娠試驗。

11. 女性必須同意在研究參與期間放棄母乳餵養。

12. 育齡男性必須在研究期間進行有效的避孕方法，除非存在不育症的證明文件。

13. 患者必須具有或願意並且有資格進行可運行的中央靜脈通路設備的放置。

***患者排除標準***（符合此研究條件的患者不得滿足以下任何標準）

1. 在過去3個月中接受過幹細胞支持化療方案的患者。

2. 儘管有目前的療法，但有臨床上不穩定的任何醫學症狀（即不受控制的感染）。

3. 血小板 < 50,000/mm$^3$ ，除非歸因於淋巴瘤（柏基特氏淋巴瘤或DHL/THL）累及的骨髓。注意：骨髓中有25,000-50,000血小板的白血病/淋巴瘤的患者將被評估為4級血小板減少症，除非他們的血小板恢復高於3級。進入血小板 <25,000的患者，如果恢復到3級或更高水平，則僅會評估與藥物相關的血小板減少症。

4. 嚴重的內科疾病，例如嚴重的心臟病（例如，症狀性充血性心臟衰竭、不穩定的心絞痛、冠狀動脈疾病、過去3個月內的心肌梗塞、無法控制的心律不齊、心包疾病或紐約心臟協會（New York Heart Association）的III級或IV級），或嚴重使人衰弱的肺部疾病，該等疾病可能會增加患者的毒性風險。

5. 患有活動性中樞神經系統（CNS）實質性疾病的患者。只要CSF清除超過4週並且患者接受鞘內/奧馬耶（Ommaya）內維持治療，就允許患有軟腦膜疾病的患者。

6. 任何主動的不受控制的出血、或出血體質（例如活動性消化性潰瘍病）。

7. 在研究者看來可折損他或她的安全性的任何病狀或異常。

8. 預期壽命短於2個月。

9. 需要任何種類的直接的姑息治療（包括外科手術）。

10. 具有以下任何一項的HIV患者：a) 不受控制的HIV感染，定義為HIV病毒載量 > 100K拷貝/mL，b) 最近90天內有記錄的機會性感染，c) 在開始CPI-613治療之前在過去2週內使用齊多夫定或任何強效CYP3A4抑制劑（例如利托那韋或可比司他）同時進行HIV療法。

11. 會限制患者耐受和/或遵守研究要求的能力的精神疾病或社交情況。

12. 研究開始前的2個月內進行過同種異體幹細胞移植

a. 活動性移植物抗宿主病患者不符合條件。接受免疫抑制療法以預防移植物抗宿主疾病的患者不符合條件。

【0079】 *治療前評估*

在研究治療之前將進行以下評估：

**在研究治療之前：**

- 入選機構確認了柏基特氏淋巴瘤/白血病或具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤的組織學診斷。
- 如果可能的話，準備5個FFPE腫瘤玻片，未染色且石蠟浸入。

**研究治療第1天之前的4週內：**

- 骨髓生檢：核心生檢、抽吸和細胞標誌物。如果已經在4週窗口內完成了無抽吸和細胞標誌物的核心生檢，則無需重複進行生檢。如果要進行骨髓活檢，則患者應首先簽署同意書以允許研究樣本（EDTA中為5cc）。
- PET/CT

**研究治療第1天之前的2週內：**

- 篩選評估包括：
- 記錄以前的藥物和治療
- 伴隨藥物的評估
- 體格檢查和病史
- ECOG體能狀態
- ECG
- 實驗室測試，包括臨床化學和血液學
  - CBC，綜合性代謝功能全套試驗（comprehensive metabolic panel）（包括Na、K、Cl、$CO_2$、Ca、總蛋白、白蛋白、肌酸酐、葡萄糖、BUN、鹼性磷酸

酶、丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、總膽紅素、尿酸、磷、EGFR非裔美國人、EGFR非非裔美國人、陰離子間隙）

- 具有懷孕可能的婦女的尿液或血清妊娠試驗

【0080】 *治療/干預計畫*

下表描述了CPI-613的施用。簡而言之，前兩個治療週期的持續時間為14天，所有隨後的週期持續時間為21天。在每個治療週期的第1至5天給予CPI-613（2,500 mg/m$^2$/天）。請注意，如果觀察到如下所述之毒性/副作用，則可以更改CPI-613劑量。將以門診病人化療單位提供研究治療。

| **治療週期** | | | |
|---|---|---|---|
| **週期** | | 天 | **CPI-613的施用（2,500 mg/m$^2$/天）** |
| **誘導期** | 第 1 和 2 週期<br>*（14 天的週期）* | 第1-5天 | CPI-613 2,500 mg/m$^2$，靜脈內輸注，在2小時內（+/- 10 min），經由中央靜脈導管 |
| | | 第6 - 14天 | 無治療 |
| **維持期** | 第 3 週期及以後<br>*（21 天的週期）* | 第1-5天 | CPI-613 2,500 mg/m$^2$，靜脈內輸注，在2小時內（+/- 10 min），經由中央靜脈導管 |
| | | 第6 - 21天 | 無治療 |

【0081】 每個劑量水平的CPI-613量均基於患者的BSA。BSA值將根據篩選期間的身高和體重計算得出，並且此BSA值將在整個研究過程中使用。除非研究期間體重自基線的變化> 10%，否則按此進行。此時，應根據新的體重和身高對BSA進行修改。從那時起，將在其餘的研究中使用新的BSA值，除非體重再發生> 10%的變化，這將需要對BSA進行另一次修改。

【0082】 允許對與藥物有關的症狀（包括腹瀉和噁心）進行伴隨治療和預防性治療。支持性治療可包括止吐、止瀉、退熱、抗過敏、抗高血壓藥物、止痛

藥、抗生素、別嘌呤醇和其他藥物諸如血液製品和骨髓生長因子。所有伴隨藥物必須記錄在電子數據庫eCRF中。在進行本研究時，患者無法接受針對其癌症的任何標準治療或研究性治療（CPI-613除外）或針對任何適應症的任何其他研究性藥物。

【0083】 所有患者均應在開始治療前24小時開始接受別嘌呤醇，並在整個誘導週期1和2中繼續治療。每天至少口服（p.o.）300 mg別嘌呤醇劑量。其他措施將由研究人員自行決定，例如使用積極的靜脈內補液（IV hydration）和/或拉布立酶進行住院治療。

【0084】 ***毒性/副作用***

不良事件（AE）係在研究對象中發生的任何不良醫學事件並且不一定與CPI-613有因果關係。因此，AE可能是暫時與參加研究相關的任何不利和非故意的跡象（包括實驗室檢查結果）、症狀或疾病，無論是否與藥物相關。除新事件外，受試者在簽署參與同意書後發生的任何預先存在的病症的嚴重程度或頻率的增加都被視為AE。這包括任何副作用、傷害、毒性或敏感性反應。

【0085】 無論任何時候，應使用「不良事件通用術語標準」（CTCAE）5.0版來定義事件並評估AE的嚴重性。任何代表CTCAE等級發生變化的事件都需要在CRDB中報告。這包括實驗室值的任何變化。可以在癌症治療評估計畫（CTEP）網站上找到CTCAE v. 5.0：

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm。對於CTCAE中未充分提出的AE，可以使用下面的嚴重性表。

| 嚴重性 | 描述 |
|---|---|
| 1級 - 輕度 | 短暫或輕度不適；活動不受限制；無需醫療干預/治療。 |
| 2級 - 中度 | 活動受到輕度至中度限制—可能需要一些說明；無需或只需最小醫療干預/治療。 |
| 3級 - 重度 | 活動明顯受限，通常需要一些說明；需要醫療干預/治療，可能需要住院治療。 |
| 4級 - 威脅生命 | 活動受到極大限制，需要大量說明；威脅生命的（立即死亡風險）；需要大量的醫療干預/治療，可能的住院治療或臨終關懷。 |

| 嚴重性 | 描述 |
|---|---|
| 5級 - 致命的 | 死亡 |

【0086】 在受試者簽署參加研究同意書之前具有發病日期的任何病症、實驗室異常或身體發現均被視為已自然存在，並且是受試者病史的一部分。

【0087】 在受試者簽署參加研究同意書後具有發病日期的所有不良事件（例如，任何新事件，或已存在的病症或實驗室發現的嚴重程度或頻率的惡化）均應立即記錄在適當的總結中。事件的詳細資訊必須包括嚴重程度、與研究藥物的關係、持續時間、採取的措施和結果。如果預期不會有所改善，則必須密切關注所有與研究程序有關的AE，以解決或穩定該等AE。

【0088】 自受試者簽署同意書之日起至最後一次研究干預後30天，應報告AE。此外，研究人員應報告在此時間段之後可能發生的任何AE，該AE被認為具有與研究干預相關的合理可能性。如果受試者在接受任何研究干預之前中止研究，則必須藉由研究結束後的隨訪報告AE。完全解決然後再出現的AE應該記錄為新的AE。對於在最後一次研究干預後不到30天完成研究結束後的隨訪的受試者，應藉由電話嘗試對正在進行的AE進行隨訪，並記錄在受試者的原始數據中。研究人員應在原始數據中對在最後一次治療後30天持續的AE進行注釋，即，該事件已穩定或預計不會改善。

【0089】 首席研究人員負責評估所有AE，獲取支持性記錄，並確定該事件的記錄係足夠的。將使用NCI CTCAE等級量表v5.0為不良事件分配嚴重性等級並進行記錄。

【0090】 鑒於用CPI-613治療柏基特氏淋巴瘤和其他血液惡性腫瘤的數據有限，以下是先前在治療其他類型癌症的CPI-613研究中的最常見毒性。先前研究中CPI-613的常見副作用包括噁心、白血球減少、中性粒細胞（中性粒細胞減少症）、疲勞和升高的鹼性磷酸酶（ALP）。先前研究中CPI-613的偶發副作用

包括腹瀉、嘔吐、血紅蛋白（貧血）、異常肝功能測試（升高的膽紅素、丙胺酸轉胺酶（ALT）、升高的天冬胺酸轉胺酶（AST））、低鈉血症、血尿、低白蛋白血症、厭食症、味覺障礙、低血鈣症、臉紅性發熱（flushing fever）、血小板減少症、注射部位反應、淋巴細胞減少症、高血糖症、肌酸酐升高和低鉀血症。先前研究中CPI-613的罕見但嚴重的副作用包括感染、彌散性血管內凝血、升高的肌鈣蛋白和腎衰竭。

【0091】 對於週期中的治療中斷，將繼續遵循每個週期的21天時間表。如果因毒性則不能彌補CPI-613的缺失劑量，但是如果因排程（例如，運輸或惡劣天氣）則可以彌補其缺失劑量。對於延誤新週期的預定性開始的治療中斷，當毒性已按照允許新週期開始的要求解決後，治療的重新開始日即為下一個週期的第1天。對於歸因於至少部分與CPI-613有關的毒性，劑量調整將在下表中列出。4級非血液學毒性必須≤7天。因CPI-613降低50%劑量而發生的任何3-4級非血液學毒性，而將患者從研究中去除。

| **毒性和強度** | **支持性護理和劑量調整指南** |
|---|---|
| **噁心，急性（常見）** | |
| **1級或2級**<br>*（如果無法忍受或持續2級對支持性護理無反應，則遵循3級指南）* | 維持劑量和時間表。排除其他原因。使用<br>止噁心藥，包括5-HT3拮抗劑。 |
| **3 - 4級**<br>4級毒性必須 ≤7天 | 排除其他原因。使用止噁心藥，包括5-HT3拮抗劑。<br>中斷CPI-613給藥，直至消退為1級或基線，並將CPI-613劑量減少50%。 |
| **腹瀉（常見）** | |
| 1級 | 維持劑量和時間表。排除其他原因，包括藥物作用。按照機構指南用止瀉藥治療。 |
| 2級 | 排除其他原因，包括藥物作用。按照機構指南用止瀉藥治療。<br>中斷CPI-613給藥直至消退為1級或基線。<br>首次出現時，以當前劑量重新啟動CPI-613。<br>對於≥第二次出現，將劑量減少25%。 |
| 3級或4級<br>4級毒性必須 ≤7天 | 中斷CPI-613給藥直至消退為1級或基線，並且患者在臨床上穩定。將CPI-613劑量減少50%。 |
| **腎衰竭** | |
| 1級 | 維持劑量和時間表。 |
| 2級 | 保持劑量直至消退為1級或基線，然後以25%的劑量減少量恢復CPI-613。 |

| 毒性和強度 | 支持性護理和劑量調整指南 |
|---|---|
| ≥ 3級<br>4級毒性必須 ≤7天 | 保持劑量直至消退為1級或基線，然後以50%的劑量減少量恢復CPI-613。 |
| **非血液學不良事件** | |
| 1級 | 維持劑量和時間表。 |
| 2級 | 保持劑量直至消退為1級或基線，然後以25%的劑量減少量恢復CPI-613。 |
| 3級或4級<br>4級非血液學毒性必須 ≤ 7天 | 保持劑量直至消退為1級或基線，然後以50%的劑量減少量恢復CPI-613。 |
| **血液學不良事件** | |
| 1 - 3級 | 維持劑量和時間表。根據機構指南使用生長因子和輸血支持性護理。 |
| 4級持續 < 7天 | 維持劑量和時間表。根據機構指南使用生長因子和輸血支持性護理。 |
| 4級持續 ≥ 7天 | 保持劑量直至消退為3級或更低，然後以50%的劑量減少量恢復CPI-613。 |

【0092】 從預期的第2週期第1天起中斷研究治療超過14天將導致退出研究。如果隨後的任何週期延遲超過21天，將導致退出研究。

【0093】 *治療反應/結果評估標準*

腫瘤反應

在第3週期後，將使用針對淋巴瘤（見下表）和/或骨髓生檢（取決於治療醫師指示的疾病部位）反應評估的RECIL標準、使用PET/CT評估腫瘤反應。對於患有可測量疾病的患者，將進行PET反應和疾病測量。對於只患有PET無法檢測到的骨髓疾病的患者，還將藉由重複的骨髓生檢來評估PET上骨病變的任何進展。如果治療醫師確定疾病已經發生進展，則將患者從研究中移除。如果治療醫師確定患者具有穩定疾病或有利反應，則該等患者將繼續用CPI-613進行另外四個週期（約十二週）的治療。那時，患者將接受上述疾病的重新評估。由治療醫師確定已經進展的患者將從研究中移除，同時確定具有穩定疾病或有利反應的那些患者將繼續，其中隨後在第一年繼續每4個週期重新成像，直至疾病進展、或患者退出研究。

【0094】 疾病反應的評估將由治療醫師負責，並且應基於放射學和/或病理學發現和體能狀態進行評估。

【0095】 反應評估時間表

對於患有藉由PET/CT掃描可檢測的疾病的患者：在CPI-613的第3週期之後以及此後每4個維持週期，將在基線進行PET/CT掃描，直到研究治療的第一年。

【0096】 不患有藉由PET/CT掃描可檢測的疾病的患者：PET/SC掃描將僅在基線進行，然後按照治療醫師的指示進行。

【0097】 骨髓受累患者：在CPI-613的第3週期之後以及此後每4個維持週期，將在基線進行骨髓生檢直到研究治療的第一年。

【0098】 沒有骨髓受累的患者：在基線進行骨髓生檢，然後按治療醫師的指示進行。

【0099】 RECIL 2017：淋巴瘤反應評估的標準：

| | **靶病變直徑總和自最低點的變化%** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **完全反應（CR）** | **部分反應（PR）** | **輕微反應（MR）[a]** | **穩定疾病（SD）** | **疾病進展（PD）** |
| **自基線的變化%** | 所有靶病變和長軸 < 10 mm的所有結節完全消失。藉由FDG-PET的標準化，靶病變（PR）的最長直徑總和減少 ≥ 30%。 | 靶病變的最長直徑總和減少≥30%，但CR不會減少 | 靶病變的最長直徑總和減少≥10%，但PR不會減少（< 30%） | 靶病變的最長直徑總和減少 < 10%或增加 ≤ 20%。 | • 靶病變的最長直徑總和增加 > 20%。<br>•<br>• 對於治療後測量尺寸 < 15 mm的小淋巴結，最小絕對增加為5 mm，長直徑應超過15 mm。<br>•<br>• 出現新病變 |
| **FDG-PET** | FDG-PET的標準化（多維爾得分（Deauville score）1-3） | 陽性（多維爾得分4-5） | 一些 | 一些 | 一些 |
| **骨髓受累** | 不受累 | 一些 | 一些 | 一些 | 一些 |

| | 靶病變直徑總和自最低點的變化% | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 完全反應（CR） | 部分反應（PR） | 輕微反應（MR）[a] | 穩定疾病（SD） | 疾病進展（PD） |
| 新病變 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是或否 |

FDG-PET，[$^{18}$F]2-氟-d-去氧-D-葡萄糖正電子發射斷層掃描；CT，電腦斷層掃描

a.臨時類別

【0100】 總體存活期

在治療終止後，將經由診室就醫和/或電話溝通來監測OS。將從治療的第一天計算OS和PFS。將測量OS的持續時間，直至死亡那天，或隨訪時檢查OS的持續時間。將從記錄的第一客觀反應那天測量反應期（藉由PFS評估），直至藉由PET/CT和/或骨髓生檢評估的第一個跡象有進展。

定義可評估的患者

| | |
|---|---|
| **僅可評估毒性** | 患者接受至少1劑量的CPI-613，出於疾病進展以外的任何其他原因，在進行第一次反應評估之前退出研究。臨床進展或放射照相證據將被認為係疾病的進展，並且患者可以被評估其反應。因毒性而退出研究、未進行反應評估（例如，與早期治療相關的死亡率）的患者將被視為無反應者。 |
| **可評估毒性和反應** | 以下選項之一必須適用；<br>- 患者接受了至少1劑量的CPI-613，因疾病進展而退出研究。臨床進展或放射照相證據將被認為係疾病的進展。<br>- 根據協定一直保持治療直至首次反應評估的任何患者 |

【0101】 *從研究中去除的標準*

除非發生以下情況之一，否則患者將繼續接受研究治療：治療醫師認為患者表現出疾病進展；根據研究人員的判斷，由CPI-613產生不可接受的毒性；如果第2週期比預期的第2週期第1天延遲超過14天；如果任何隨後的週期比第X週

期第1天延遲超過21天；患者撤回了同意書；治療研究者判定患者退出研究，因為繼續參與研究不是患者最佳選擇；間發的疾病，例如與正進行研究的目的疾病無關的病狀、損傷、或疾病，使得繼續治療不安全，或者不可能規律隨訪；患者的病狀方面的一般或具體變化，使得患者沒有資格進一步進行研究性治療；不符合研究性治療、方案要求的評估或隨訪；由研究主辦者終止臨床試驗；死亡；失去隨訪；懷孕或妊娠試驗陽性。

【0102】 當在此試驗期間終止治療時，研究者應盡一切力量來與患者溝通，並且進行最後的評估。而且，必須記錄退出研究的一個或多個理由。

【0103】 ***生物統計學***

鑒於該疾病的罕見程度為在3年內總共有34名患者，因此在多機構環境中，累計率估計約為10名患者/年。同類組群將同時累計，並分別進行分析。組群1：患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病的患者（n = 17）。組群2：患有復發性或難治性DHL的患者（n = 17）。

【0104】 對於每個組群：本研究將使用Simon最佳兩階段設計（Simon，1989）。在沒有這種干預的情況下，對任何當前單一或組合可用藥劑的反應率基本上係不存在的，並且觀察到的任何反應都將對患者群體有益。因此，我們假設零假設，即當前比率係0.05（約為0），其將針對25%的單側替代方案進行測試。總體反應率。在第一階段，累計有9名患者。如果有1名或更多的參與者到第3週期時有反應，則研究將繼續進行到第二階段，否則由於缺乏療效而將研究中止。在第2階段中，我們將再增加8名患者，總共17名患者。如果在17名患者中觀察到3個或更多反應，則干預係無效的零虛假設將被拒絕。這種設計產生的I型錯誤率為0.05，功效為80%。此外，在前9名研究參與者完成兩個完整週期或退出研究後，將進行毒性中期分析。如果前9名患者中有4名或更多出現4級毒性，則研究將因毒性而停止。如果17名患者中有7名或更多出現4級毒性，則該治療也將被視

為毒性太大無法進一步研究。對於各種真實的毒性率，該中期分析具有以下操作特徵。

| 真實毒性率 | 0.20 | 0.26 | 0.32 | 0.38 | 0.44 | 0.50 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 宣佈治療太有毒的可能性 | 0.099 | 0.227 | 0.401 | 0.591 | 0.758 | 0.879 |

【0105】 還將跟蹤參與者並分析無進展存活期和總體存活期的次要結果。在完成CPI-613治療後，將藉由長達六個月的常規隨訪來監測參與者的存活。置信區間將根據CPI-613的總體反應率（CR、PR和SD）的估計值進行計算。我們將使用卡普蘭-邁耶（Kaplan-Meier）方法分析無進展存活期和總體存活期。

【0106】 研究的主要目的是確定在作為兩個分開的組群進行分析的、患有復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤/白血病和雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤的患者中CPI-613的總體反應率。第一次評估係在第3週期之後。根據臨床研究標準，只有達到第一個評估時間點的患者才能評估反應。在首次反應評估之前因毒性而退出研究的患者將不會被替代，但出於確定主要終點的目的，將被視為無反應者。

【0107】 總體反應率（ORR）將被定義為根據RECIL標準確定的完全反應（CR）+部分反應（PR）+輕微反應（MR）+疾病穩定（SD）的比率（Younes等人，「International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma [國際工作組淋巴瘤反應評估標準共識] (RECIL 2017)」, *Ann Oncol* [腫瘤學年鑒] 2017 mdx097. doi: 10.1093/annonc/mdx097）。需要在2次連續評估中記錄穩定的疾病。

【0108】 將使用卡普蘭-邁耶方法為那些具有客觀反應的患者計算反應的持續時間，並將研究結束時仍有反應的患者作為審查物件。

【0109】 無進展存活期（PFS）將被定義為：從第一個週期的日期開始到疾病進展、主動參加研究而撤回同意書、失去隨訪、死亡（由於任何原因）或研究結束（按審查）的時間，以最早者為准。PFS將藉由卡普蘭-邁耶方法進行分析。

【0110】 總體存活期（OS）將被定義為：從第一個週期的日期到死亡日期、主動參加研究而撤回同意書、失去隨訪或研究結束（按審查）的時間，以最早者為准。OS將藉由卡普蘭-邁耶方法進行分析。

【0111】 安全性將藉由不良事件、體格檢查、生命體征和臨床實驗室測試來評估。將使用NCI不良事件通用術語標準（CTCAE）5.0版對所有AE進行監測和分級。將編輯不良事件的描述性和總結性表格。使用MedDRA，將不良事件編碼為系統器官類別和較佳的術語。

【0112】 探索性目標：使用分類標誌物的費希爾（Fisher）精確核對總和連續標誌物的威爾科克森（Wilcoxon）秩和檢驗，反應率將與治療前的生物標誌物（包括IHC和細胞介素譜的差異）相關。使用Cox比例風險模型，反應持續時間、PFS和OS將與上述生物標誌物相關聯。

【0113】 ***6,8-雙-苄硫基-辛酸的施用***

在施用前，將6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M三乙醇胺水溶液中的溶液用無菌的5%注射用右旋糖（D5W）從50 mg/mL稀釋到低至4 mg/mL。在用D5W稀釋後，溶液係澄清的，並且具有8.4-8.8的pH。在每個週期的第1-5天，將6,8-雙-苄硫基-辛酸的D5W溶液作為靜脈內輸液在兩小時內經由中央靜脈導管施用。

**【0114】 實例2 - 使用6,8-雙-苄硫基-辛酸治療人類患者的復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤或經典何杰金氏淋巴瘤**

*研究設計*

I期臨床試驗評估了在復發性或難治性T細胞NHL或經典何杰金氏淋巴瘤患者中，遞增劑量的6,8-雙-苄硫基-辛酸（CPI-613）與苯達莫司汀組合的安全性和

有效性。主要目標係確定在復發性和難治性經典HL或T細胞非何杰金氏淋巴瘤患者中，當與苯達莫司汀組合使用時，CPI-613的MTD，並評估CPI-613 + 苯達莫司汀組合的安全性。探索性目標係 (a) 評估反應率（RR）和疾病控制率（DCR），其來源於針對皮膚淋巴瘤的修改後的國際工作組（IWG）標準和國際皮膚淋巴瘤（Olsen標準），(b) 評估總體存活期（OS）和無進展存活期（PFS）、以及來源於修改後的IWG標準的RR和DCR與OS和PFS之間的可能相關性，以及 (c) 評估骨髓生檢、以及完全反應（CR）與骨髓生檢評估結果之間的可能相關性（例如，根據形態學清除白血病細胞的浸潤和/或根據免疫組織化學白血病細胞陰性）。

【0115】 每個治療週期為4週（參見下表）。在第1-4天的2小時內，經由中央導管靜脈內（IV）輸注遞增劑量的CPI-613。在每個治療週期的第4至5天，在10分鐘內，靜脈內輸注90 mg/m$^2$的苯達莫司汀。在施用CPI-613和苯達莫司汀兩者的第4天，在施用CPI-613後立即給予苯達莫司汀。如果有臨床指示，每名患者將接受多達6個週期的治療。

【0116】 事先有限暴露於苯達莫司汀（少於2個週期）的患者將在開和關研究中總共接受6個週期的苯達莫司汀。如果患者在入選本研究之前已接受1個週期（2個劑量）的苯達莫司汀，則苯達莫司汀將在第6週期維持。如果患者在入選本研究之前接受了2個週期的苯達莫司汀，則苯達莫司汀將在第5和第6週期維持。

**每個4週的治療週期中CPI-613和苯達莫司汀的時間**

| | 第1天 | 第2天 | 第3天 | 第4天 | 第5天 |
|---|---|---|---|---|---|
| **第1週** | CPI-613 | CPI-613 | CPI-613 | CPI-613<br>苯達莫司汀 | 苯達莫司汀 |
| **第2週** | | | | | |
| **第3週** | | | | | |
| **第4週** | | | | | |

【0117】 如下所述，本研究採用2階段劑量遞增方案以確定在復發性或難治性T細胞NHL和經典HL患者中，與苯達莫司汀組合使用時，CPI-613的MTD。由於單臂設計，患者不會被隨機化分配。

【0118】 在單一患者方案中，每個劑量水平將累積一名患者。CPI-613的起始劑量將為2,000 mg/m²，並將其與苯達莫司汀組合給予。如果沒有可能地或明確地歸因於與CPI-613相關的毒性，或者根據美國國家癌症研究所（NCI）不良事件常見毒性標準（CTCAE），毒性≤1級，則CPI-613劑量水平將遞增（增加250 mg/m$^2$）。如果歸因於可能地或明確地與CPI-613相關的毒性 > 1級，則將觸發傳統的劑量遞增階段。即使在2個組群（即，2,500 mg/m$^2$的組群）後未觀察到歸因於可能地或明確地與CPI-613相關的毒性，仍將觸發傳統的劑量遞增階段。因此，單一患者的劑量遞增階段將累積最多2名患者。

【0119】 如果2名患者以2,000 mg/m$^2$的起始劑量發生DLT，則將以修訂後的500 mg/m$^2$的起始劑量重新開始劑量遞增方案。

【0120】 在下一個組群開始之前，患者必須完成整個4週的治療週期。如果患者有其他療程，則將CPI-613與該患者的療程1相同地給藥。未完成整個週期的患者無法評估MTD，但仍可以評估毒性。

【0121】 在此傳統劑量遞增階段中進行的所有CPI-613劑量遞增將以250 mg/m$^2$的增量進行。傳統劑量遞增方案中第一個組群的CPI-613的劑量水平與單一患者劑量遞增方案中的最後一個組群使用的CPI-613劑量水平相同。在此階段，每個組群中的患者數量最初將為3，其中包括第一位在單一患者劑量遞增方案中觀察到> 1級毒性的患者。如果在單一患者劑量遞增方案中未觀察到歸因於可能地或明確地與CPI-613相關的毒性，那麼傳統劑量遞增階段的起始劑量將為2,500 mg/m$^2$。如果任何組群中沒有患者出現劑量限制性毒性（DLT，參見以下定義），則3名患者組群中的劑量遞增將繼續。但是，如果在任何劑量水平下在患者中觀

察到DLT（無論是3位預期患者中的第一位、第二位還是第三位），則該組群最多可擴展至6名患者。如果在最多6名患者中的另一名患者中未觀察到DLT，則隨後的每個組群將在3名患者中繼續進行劑量遞增程序。但是，一旦在任何劑量水平上總共觀察到2名患者的DLT，即使最後一個組群患者的總數可能只有2名，CPI-613的給藥也會立即停止。劑量遞增被認為完成。在2名或更多名患者中誘導DLT的劑量水平被認為高於MTD，而低於在＜2名患者中誘導DLT的劑量水平的劑量水平被認為係MTD。

【0122】 測試了3,000 mg/m$^2$組群時，在 ≥ 2名患者中未觀察到DLT的情況下，劑量遞增也被認為係完整的，因為作為單一藥劑給予時，3,000 mg/m$^2$係CPI-613的MTD。在此劑量水平，將有三名其他患者以MTD入選，總共有六名預期患者。

【0123】 一旦確定了可能的MTD劑量，就可以擴大該劑量組，以允許多達13名其他患者加入該劑量，以確定有關該劑量的潛在安全性的更多資訊，並收集有關PFS、OS、RR、DCR等的初步數據。

【0124】 DLT被定義為符合本段概述的標準的、至少可能與CPI-613有關的任何毒性。可以明確確定與該藥物無關的事件不視為DLT。對於每名患者，DLT評估期貫穿第1週期（4週）。

對於非血液學毒性：

- 任何非血液學毒性 ≥ 3級，至少可能與CPI-613有關，但醫療管理無法控制的脫髮和噁心除外。
- 至少可能與CPI-613有關的任何 ≥ 2級的毒性，到下一個週期開始時仍不能緩解為 ≤ 1級。

對於血液學毒性：

- 4級中性粒細胞減少症持續超過5天。

• 任何持續時間的發熱性中性粒細胞減少症（ANC <1.0 x 10 9/L，發熱 >38.5℃）。

• 4級血小板減少症，或3級血小板減少症伴有出血，或需要血小板輸注的任何血小板減少症。

• 基礎疾病無法解釋的4級貧血。

【0125】直到先前組群中的所有患者都已給予完整的治療週期（即4週）後，才能將劑量遞增到下一個劑量水平。在該試驗中不允許患者內劑量遞增。沒有患者可以參加多於一個組群。

【0126】在擴展組群中，CPI-613和苯達莫司汀的循環將保持與如上所述相同。患者將在該週期的第一週的第1-5天施用化學療法，然後三週不進行化學療法。

【0127】除非治療醫師另有指示，否則擴展組群的劑量將固定不變，並將按照下表中的描述進行。

**【0128】每個4週的治療週期中CPI-613和苯達莫司汀的擴展組群給藥**

| | **第1天** | **第2天** | **第3天** | **第4天** | **第5天** |
|---|---|---|---|---|---|
| **第1週** | CPI-613：2500 mg/m$^2$ | CPI-613：2500 mg/m$^2$ | CPI-613：2500 mg/m$^2$ | CPI-613：2500 mg/m$^2$<br>苯達莫司汀：90 mg/m$^2$ | 苯達莫司汀：90 mg/m$^2$ |
| **第2週** | | | | | |
| **第3週** | | | | | |
| **第4週** | | | | | |

【0129】在第1-4天，在2小時內，經由中央導管靜脈內輸注2500 mg/m$^2$的CPI-613。在每個治療週期的第4至5天，在10分鐘內，靜脈內輸注90 mg/m$^2$的苯達莫司汀。在施用CPI-613和苯達莫司汀兩者的第4天，在施用CPI-613後立即給予苯達莫司汀。如果有臨床指示，每名患者將接受多達6個週期的治療。

【0130】*給藥延遲和劑量修改*

1級毒性的發生通常不需要對該患者的隨後劑量進行劑量調整。但是，如果發生2級非血液學毒性（包括感染性毒性），並且歸因於至少可能與CPI-613相關，則治療只有在2級毒性已經下降至1級或更低時才可以重新開始，並且用於該患者的隨後劑量的劑量水平將減少在此類2級毒性發生時劑量的25%。如果發生3級或4級非血液學毒性（包括感染性毒性），將停止對該患者的給藥，並應針對從此類3級或4級毒性中恢復、和它們的可逆性監測患者。為了重新開始針對已經具有3或4級毒性的患者的治療，3或4級毒性必須下降至1級或更低，並且用於該患者的隨後劑量的劑量水平將減少至在此類3或4級毒性發生時劑量的50%。如果降低的CPI-613劑量不會產生毒性，則可以根據治療醫師的判斷將患者劑量遞增至先前劑量。

【0131】 對於與血清肌酸酐升高或腎功能下降不相關、但是可能與CPI-613相關的不良事件，1級毒性的發生總體上並不需要對用於該患者的隨後劑量進行劑量修改。然而，如果可能與CPI-613相關的2級毒性（除了噁心）發生，則要停止治療，並且只有在2級毒性已經下降至1級或更低時才可以重新開始，並且用於該患者的隨後劑量的劑量水平將減少在此類2級毒性發生時劑量的25%。2級噁心並不需要停止治療或劑量減少。如果可能與CPI-613相關的3或4級毒性發生，則該患者的CPI-613的給藥將停止，並且應針對從此類3或4級毒性恢復、和它們的可逆性監測患者。為了重新開始針對已經具有CPI-613相關3或4級毒性的患者的用CPI-613的治療，3或4級毒性必須下降至1級或更低，並且用於該患者的隨後劑量的劑量水平將減少至在此類3或4級毒性發生時劑量的50%。

【0132】 對於可能與CPI-613相關的、與肌酸酐升高、腎功能下降或線粒體抑制綜合症相關的不良事件，患者的給藥將停止，即使嚴重性水平係1級或更高。只有在毒性已經下降至0級後，才可以重新開始治療。如果嚴重性水平係1級，則

用於該患者的隨後劑量的劑量水平將減少15%，對於2級毒性，減少25%，並且對於3或4級毒性，減少50%。

【0133】 此外，如果可能與CPI-613相關的毒性係急性腎衰竭且嚴重程度為3或4級，則將暫時中止進一步的患者入組，以便評估該試驗的以下方面並實施糾正措施、或者方案修訂（如有必要）：

- 研究地點和研究人員對研究方案的依從性。
- 評估腎功能監測程序的適當性。

特別說明線粒體抑制綜合症

- 這係一組症狀，可能包括高燒、低血壓、嗜睡、全血細胞減少、精神狀態改變、全身無力和乳酸性酸中毒。如果發生這種情況或疑似有這種情況，直到症狀消失，建議的治療係：

  o 靜脈內L-肉鹼，50 mg/kg/天，以每4小時的分次劑量（即每4小時8.3 mg/kg）

  o 葉酸，每日1 mg

  o 硫胺素，每日100 mg

【0134】 ***苯達莫司汀相關毒性的劑量調整***

如果血液學毒性 ≥ 4級或臨床上顯著的2級非血液學毒性，應停止施用苯達莫司汀。一旦非血液學毒性恢復到1級，就可以根據治療醫師的判斷重新開始使用苯達莫司汀。對於有血液學毒性的患者，一旦計數增加（絕對中性粒細胞計數[ANC] 1 x 109/L，血小板75 x 109/L），則可根據治療醫師的判斷重新開始使用苯達莫司汀。但是，如果患者具有與基礎疾病（即，骨髓受累或脾隔離症）相關的低血細胞計數，則可以在改善血細胞計數之前根據治療醫師的判斷重新開始使用苯達莫司汀。此時，應考慮如下所述之劑量減少：

- 血液學毒性，4級毒性：將劑量減少30%。

- 非血液學毒性，臨床顯著的≥3級毒性：將劑量減少30%。

【0135】根據治療醫師的判斷，可考慮在隨後的週期中再次遞增劑量。

【0136】*對於每名患者的治療持續時間*

只要治療醫師認為有臨床益處，就應繼續使用CPI-613進行治療，除非或直到：

- 患者表現出疾病進展。
- 儘管降低了劑量，但CPI-613仍產生不可接受的毒性。
- 患者撤回了同意書。
- 研究者判定患者退出研究，因為繼續參與研究不是患者最佳選擇。
- 潛在的疾病：與正進行研究的目的疾病無關的病狀、損傷、或疾病，使得繼續治療不安全，或者不可能規律隨訪。
- 患者的病狀方面的一般或具體變化，使得患者沒有資格進一步進行研究性治療。
- 不符合研究性治療、方案要求的評估或隨訪。
- 臨床試驗終止。

【0137】當在此試驗期間終止治療時，研究者應盡一切力量來與患者溝通，並且進行最後的評估。而且，必須記錄退出研究的一個或多個理由。

【0138】當被從試驗中移除時，一旦患者被從試驗中去除，將藉由隨訪醫師來監測患者的存活和研究後的癌症治療。對所有患者的隨訪將在治療後持續5年，或直至死亡。

【0139】*患者納入標準*

入組前，患者必須滿足以下所有納入標準；

1. 在組織學或細胞學上已確認的T細胞NHL或經典HL（即結節硬化型HL、混合細胞型HL、淋巴細胞富集型經典HL和淋巴細胞削減型HL），其已從已知提

供臨床益處的標準療法（包括自體移植）中復發或係該標準療法難以治癒的，但尚未用苯達莫司汀治療淋巴瘤。根據PI的判斷，可能包括有限暴露於苯達莫司汀（少於2個完整週期）的患者。患有經典何杰金氏淋巴瘤的患者必須已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。

2. 必須患有可測量的疾病（例如，腫瘤腫塊> 1 cm或有骨髓受累的證據）。

3. 東部腫瘤協作組（ECOG）體能狀態0-2（Oken等人,「Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [東部腫瘤協作組的毒性和反應標準]」, Am J Clin Oncol.[美國臨床腫瘤學雜誌]1982; 5(6):649-6551982）。

4. 預期存活> 3個月。

5. 18歲及以上的男性和女性患者。

6. 在研究期間，具有懷孕可能的婦女（即絕經前或非手術絕育的女性）必須接受避孕方法（禁欲、子宮內避孕器[IUD]、口服避孕藥、或雙重隔離器件），並且在治療開始前1週內，必須具有陰性血清或進行尿妊娠試驗。

7. 育齡男性必須在研究期間進行有效的避孕方法，除非存在不育症的證明文件。

8. 任何先前的手術必須經過至少2週。

9. ≤2週的實驗室值必須是：

a. 充足的肝功能（天冬胺酸轉胺酶[AST/SGOT] ≤ 3x正常值上限[UNL]，丙胺酸轉胺酶[ALT/SGPT] ≤ 3x UNL（≤ 5x UNL，如果存在肝轉移），膽紅素 ≤1.5x UNL。

b. 充足的腎功能（血清肌酸酐≤ 1.5 mg/dL或133 μmol/L）。

c. 充分的凝血（「國際標準化比率」或INR必須<1.5）。

10. 在過去一個月中沒有活動性感染的跡象，也沒有嚴重感染。

11. 智力上健全，具有理解能力，並且願意簽署知情同意書。

【0140】 *患者排除標準*

具有以下特徵的患者被排除在外：

1. 已知的腦轉移、中樞神經系統（CNS）腫瘤、或硬腦膜外腫瘤。

2. 與HL或NHL無關的第二惡性腫瘤病史，反應完全，醫師認為其復發風險低於30%。

3. 在開始用研究藥物治療前的過去2週內，患者接受針對其癌症的任何其他標準的或研究性的治療，或針對任何適應症的任何其他研究性的藥劑。

4. 會潛在增加患者的毒性風險的嚴重內科疾病。

5. 任何主動的不受控制的出血，和具有出血體質（例如活動性消化性潰瘍病）的任何患者。

6. 在用研究藥物治療之前≤6個月，有腹部痛或胃腸道穿孔史。

7. 孕婦，或未使用可靠避孕手段的具有懷孕可能的婦女（因為CPI-613的致畸潛能未知）。

8. 哺乳期婦女。

9. 在研究期間，不願意進行避孕方法的育齡男性。

10. 在研究者看來可折損患者的安全性的任何病狀或異常。

11. 不願意或不能遵守協議要求。

12. 活動性心臟病，包括但不限於有症狀的充血性心臟衰竭、有症狀的冠狀動脈疾病、有症狀的心絞痛、有症狀的心肌梗塞或有症狀的充血性心臟衰竭。

13. 在登記前的<3個月內，患者具有心肌梗塞的病史。

14. 在過去一個月內有活動性感染或嚴重感染的跡象。

15. 患有已知HIV感染、乙肝或丙肝的患者。

16. 在開始CPI-613治療前的過去2週內，患者已經接受任何類型的癌症免疫療法。

17. 需要任何種類的直接的姑息治療（包括外科手術）。

18. 白蛋白< 2.0 g/dL或< 20 g/L。

【0141】 *治療前篩選測試*

在研究治療之前將進行以下評估：

**研究治療第1天之前的4週內：**

• 腫瘤評估，以及視需要的血液和血清樣本。（**注意**：如果在參加此試驗之前已經在此時間範圍內進行了評估，則可以使用該評估的結果。）

**研究治療第1天之前的2週內：**

• 病史，體格檢查，生命體征，身高，體重，ECOG，症狀和藥物評估，臨床化學，血液學，凝血，尿分析和肌鈣蛋白I。

**研究治療第1天之前的1週內：**

• 具有懷孕可能的婦女的妊娠試驗。

【0142】 *安全性評估*

CPI-613和苯達莫司汀的安全性將基於以下進行評估：症狀評價；生命體征；ECOG體能狀態和存活；臨床化學（使用Cockcroft-Gault公式評估腎功能）；血液學；凝血；肌鈣蛋白I；和ECG。

【0143】 所有安全性評估測試均在篩選期間進行(在使用CPI-613治療之前的2週內進行）。與第1週期相關聯，在給藥CPI-613之前的24小時內進行了臨床化學、血液學和凝血檢查，在給藥CPI-613之前僅需要肌酸酐結果即可。對於肌鈣蛋白I，在CPI-613施用完成後1小時進行評估。施用CPI-613後立即進行生命體征檢查，僅在臨床上有指示時才重新檢查。對於凝血測試（INR和PTT），它們在每個週期的第1天進行。對於肌酸酐和BUN，應在每次CPI-613劑量後24小時內對它們進行檢查。在第1週期之後，應在每個週期之前的5天內進行體格檢查和生

命體征、ECOG體能狀態、症狀和藥物評估。將在每個週期的第1天評估臨床化學、血液學、凝血（INR和PTT）和肌鈣蛋白I。

【0144】 *抗腫瘤功效評估*

經由成像掃描（具有專用CT的PET/CT（靜脈造影））以及在基線以及每2個週期後進行的骨髓活檢來評估抗腫瘤功效。如果有臨床指示，則可以獲得其他評估。

【0145】 修改後的國際工作組（IWG）標準（Cheson BD等人, 「Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [惡性淋巴瘤的修訂反應標準]」, J Clin Oncol.[臨床腫瘤學雜誌]2007; 25(5):579-586）將用於疾病分期。下表定義了CR、PR、SD和PD。還將計算RR（CR和PR的組合比率）和DCR（CR、PR和SD的組合比率）。

| 反應 | 定義 | 結節腫塊 | 脾、肝 | 骨髓 |
|---|---|---|---|---|
| CR | 所有疾病跡象消失 | (a) 治療前FDG-avid或PET陽性；PET陰性時允許任何尺寸的腫塊<br>(b) 不定的FDG-avid或PET陰性；CT上，消退至正常大小 | 不可感知的，結節消失 | 經重復生檢，浸潤清除；如果藉由形態學係不確定的，則免疫組化應為陰性 |
| PR | 可測量疾病的消退且無新病灶 | 最多6個最大主要腫塊的SPD降低≥50%；其他結節的大小沒有增加<br>(a) 治療前FDG-avid或PET陽性；先前受累病灶處的一種或多種PET陽性<br>(b) 不定的FDG-avid或PET陰性；CT上，消退 | 結節的SPD降低 ≥ 50%（對於最大橫徑的單個結節）肝或脾的大小沒有增加 | 與治療前呈陽性無關；應指定細胞類型 |
| SD | 無法獲得CR/PR或PD | (a) 治療前FDG-avid或PET陽性；在疾病的先前病灶處PET陽性，並且在CT或PET上沒有新病灶<br>(b) 不定的FDG-avid或PET陰性；CT上，先前病變的大小無變化 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 復發性疾病或PD | 任何新病變或先前受累部位自最低點增加 ≥ 50% | 在任何軸上出現新的一個或多個病變 > 1.5 cm，超過一個結節的SPD增加 ≥ 50%，或先前確定的 > 1 cm的瘤的最長直徑在短軸上增加 ≥ 50%<br>FDG-avid淋巴瘤的PET陽性的病變，或治療前PET陽性的病變 | 先前任何病變的SPD自最低點增加 ≥ 50% | 新的或復發的受累 |

CR，完全緩解；FDG，[$^{18}$F]2-氟-d-去氧-D-葡萄糖；PET，正電子發射斷層掃描；CT，電腦斷層掃描；PR，部分緩解；SPD，直徑乘積之和；SD，穩定疾病；PD，進行性疾病

【0146】國際皮膚淋巴瘤學會標準（Olson EA等人,「Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [蕈樣肉芽腫和塞澤裡綜合症的臨床終點和反應標準：國際皮膚淋巴瘤學會、美國皮膚淋巴瘤聯合會和歐洲組織皮膚淋巴瘤專題小組關於癌症的研究和治療的共識聲明]」, J Clin Oncol.[臨床腫瘤學雜誌]2011; 29(18):2598-2607）將用於給皮膚淋巴瘤患者的疾病分級。CR、NI、PR、PD和SD係如以下所示定義的。還顯示了TNMB分期的每個組分（即皮膚、結節、內臟和血液）的反應標準，該等反應標準將用於定義整體反應（GR）。

| 整體反應得分 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **整體得分*** | **定義** | **皮膚** | **結節** | **血液** | **內臟** |
| CR | 疾病的所有臨床證據完全消失 | CR | 所有類別均具有CR/NI | | |
| PR | 可測量疾病的消退 | CR | 所有類別都沒有CR/NI並且沒有類別具有PD | | |
| | | PR | 沒有類別具有PD，並且如果在基線涉及任何類別，則至少一個類別具有CR或PR | | |
| SD | 無法獲得代表所有疾病的CR、PR或PD | PR | 沒有類別具有PD，並且如果在基線涉及任何類別，則任何類別中都沒有CR或PR | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | SD | 任何類別中都具有CR/NI、PR、SD，<br>沒有類別具有PD |
| PD | 進行性疾病 | | 任何類別中都具有PD |
| 復發性 | 先前CR的復發疾病 | | 任何類別中都有復發性 |

*縮寫：CR，完全反應；NI，不受累；PR，部分反應；PD，進行性疾病；SD，穩定疾病。

| 皮膚中的反應 | |
|---|---|
| **反應** | **定義** |
| 完全反應 | 100%清除皮膚病變* |
| 部分反應 | 在僅患有$T_1$、$T_2$、或$T_4$皮膚病的患者中，皮膚病自無新腫瘤（$T_3$）的基線的清除率達到50%-99% |
| 穩定疾病 | 在僅患有$T_1$、$T_2$、或$T_4$皮膚病的患者中，皮膚病自無新腫瘤（$T_3$）的基線的清除率從< 25%增加至< 50% |
| 進行性疾病† | 皮膚病自基線增加 ≥ 25%，或 |
| | 僅患有$T_1$、$T_2$、或$T_4$皮膚病的患者中的新腫瘤（$T_3$），或 |
| | 反應喪失：在完全或部分反應的患者中，皮膚得分的增加大於最低點加50%基線得分的總和 |
| 復發性 | 完全反應的患者中的任何疾病復發 |

| 淋巴結反應* | |
|---|---|
| **反應** | **定義** |
| CR | 現在，藉由以下方法得出所有淋巴結的最大橫向（長軸）直徑 ≤ 1.5 cm，該方法可用於評估基線處或淋巴瘤生檢陰性的淋巴結；此外，在基線處屬於$N_3$分類且長軸 ≤ 1.5 cm且短軸 > 1 cm的淋巴結現在必須為其短軸 ≤ 1 cm或淋巴瘤生檢陰性 |
| PR | 基線處每個異常淋巴結的SPD累計減少 ≥ 50%，並且如果長軸直徑為1-1.5 cm，則沒有新的長軸直徑 > 1.5 cm或短軸直徑 > 1.0 cm的淋巴結 |
| SD | 無法達到CR、PR、和PD的標準 |
| PD † | SPD自淋巴結基線增加 ≥ 50%，或 |
| | 如果長軸為1-1.5 cm經組織學證明屬於$N_3$，則有任何新的長軸 > 1.5 cm或短軸 > 1 cm的結節，或 |
| | 反應喪失：在具有PR的患者中，淋巴結的SPD自最低點增加 > 50% |
| 復發性 | 在CR經組織學證明屬於$N_3$的患者中，有任何新的長軸 > 1.5 cm的淋巴結 |

| 內臟中的反應 | |
|---|---|
| **反應** | **定義** |
| CR | 體格檢查中肝臟或脾臟或任何在基線處受累的器官不應擴大，並且應藉由影像學檢查認為其正常；肝臟或脾臟成像上不應出現結節；任何治療後的腫塊必須藉由生檢確定為淋巴瘤陰性 |

| | |
|---|---|
| PR | 在基線處異常的任何器官中，任何脾臟或肝臟結節或可測量的疾病（SPD）消退≥50%；肝臟或脾臟大小沒有增加，並且沒有新的受累病灶 |
| SD | 無法達到CR、PR或PD的標準 |
| PD * | 在基線處受累的任何器官的大小（SPD）增加 > 50%，或 |
| | 新的器官受累，或 |
| | 反應喪失：在具有PR的患者中，先前受累的任何器官的大小（SPD）自最低點增加 > 50% |
| 復發性 | 在具有CR的患者中，新的器官受累 |

| 血液中的反應* | |
|---|---|
| **反應** | **定義** |
| CR† | $B_0$ |
| PR‡ | 在基線處具有高腫瘤負荷的患者（$B_2$）中，血液腫瘤負荷的定量測量值自基線降低 > 50% |
| SD | 無法達到CR、PR和PD的標準 |
| PD§ | $B_0$至$B_2$，或 |
| | 自基線增加 > 50%，並且至少5,000個腫瘤細胞/μL，或 |
| | 反應喪失：在基線處最初為$B_2$的具有PR的患者中，自最低點增加 > 50%，並且至少5,000個腫瘤細胞/μL |
| 復發性 | 在具有CR的患者中，腫瘤血淋巴細胞增加至 ≥ $B_1$ |

【0147】治療終止後，每兩個月藉由電話聯繫獲得存活（以及研究後收到的與癌症治療有關的資訊以及疾病狀態）。還進行病歷檢查以與兩個月一次的電話通話同時進行，以獲取有關證據的資訊和復發資訊（如CT、PET、生檢等記錄）。

【0148】OS將根據從第一劑量CPI-613到任何原因的死亡的時間來確定。PFS將根據從第一劑量CPI-613到DP的時間確定。

【0149】***研究期間進行的測試的細節***

將ECOG體能狀態量表（Oken MM 等人,「Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [東部腫瘤協作組的毒性和反應標準]」, Am J Clin Oncol.[美國臨床腫瘤學雜誌]1982; 5(6):649-655）用於評估患者疾病的進展情況，並評估該疾病如何影響患者的日常生活能力。該等量表在下面列出。ECOG評分越高，預後越差。

| 等級 | ECOG |
|---|---|
| 0 | 完全能活動，能夠不受限制地進行所有疾病前的行為 |
| 1 | 耗費體力的活動受限，但可以走動並能夠進行輕度或久坐性質的工作，例如，輕巧的家務、辦公室工作 |
| 2 | 可以走動並能夠進行所有自理，但是無法進行任何工作活動。約占清醒時間的50%以上 |
| 3 | 僅能進行有限的自理，超過50%的清醒時間受限在床或椅子上 |
| 4 | 完全殘疾。無法進行任何自理。完全受限在床或椅子上 |
| 5 | 死亡 |

【0150】評估的臨床化學包括：葡萄糖；BUN；肌酸酐；AST/血清麩胺酸-草醯乙酸轉胺酶（SGOT）；總蛋白；ALT/血清麩胺酸-丙酮酸轉胺酶（SGPT）；白蛋白；鹼性磷酸酶（ALP）；Na+；K+；總膽紅素；Cl-；Mg；Ca+2；PO4；和CO2。

【0151】血液學包括：全血細胞計數；血紅蛋白；分類計數；血比容；和血小板計數。凝血包括INR和部分促凝血酶原激酶時間。心臟安全性包括肌鈣蛋白I和ECG。

【0152】*研究藥物*

在每個治療週期的第4至5天，在10分鐘內，靜脈內輸注90 mg/m$^2$的苯達莫司汀。在施用CPI-613和苯達莫司汀兩者的第4天，在施用CPI-613後立即給予苯達莫司汀。

【0153】經由中央靜脈導管以2小時靜脈內輸液給予CPI-613。CPI-613的劑量呈劑量遞增方式。

【0154】CPI-613具有輕微光敏性並裝在10-mL琥珀色玻璃小瓶中。每個小瓶包含10 mL的CPI-613，濃度為50 mg/mL，相當於500 mg的CPI-613。CPI-613的藥物產品係一種澄清無色溶液，不含任何顆粒物質。CPI-613應當在2ºC-8ºC（36ºF-46ºF）的冷藏下保存，但準備施用時除外。

【0155】 CPI-613必須藉由輸注經由靜脈導管靜脈內施用，D5W的流速為約125-150 mL/hr。為了避免在施用部位處及其周圍的局部反應，應該經由中央靜脈導管施用CPI-613。

【0156】 CPI-613可能導致靜脈輸液器和靜脈輸液袋中的鄰苯二甲酸二乙基己基酯（DEHP）浸出（研究COM-003）。因此，不應將含有DEHP的靜脈輸液器、靜脈輸液袋或注射器用於混合或施用CPI-613。不含DEHP並且因此可用於施用CPI-613的靜脈輸液器、靜脈輸液袋和注射器的實例係：

- 用於注射泵用途的增設裝置：MED-RX的所有增設裝置都不包含DEHP。
- 注射器：Kendall Monoject注射器，所有的mono-ject注射器均不含DEHP。

已經進行了相容性研究，顯示CPI-613與4種常用的靜脈輸液器相容。因此，這4種類型的靜脈輸液器、以及用相同材料製成的靜脈輸液器都可用於施用CPI-613。該等靜脈輸液器包括：

- PVC材料-ADDitIVâ一次靜脈設備，配有通用針頭，止回閥，2個注射部位，無DEHP和無乳膠，15滴/mL，REF V14453，B Braun Medical Inc.[貝朗醫療有限公司]。
- 乳膠材料 - Interlinkâ系統二次醫療設備，10滴/mL，2C7451，Baxter Healthcare Corporation [巴克斯特醫療保健公司]。
- PVC材質-SurshieldTM安全翼式輸液器，0.19 mL體積，無乳膠，無DEHP，SV*S25BLS，Terumo Medical Products Hangzhou Co. Ltd.[杭州泰爾茂醫療產品有限公司]。
- 聚乙烯材料-Interlinkâ系統紫杉醇設備，由Baxter Healthcare [巴克斯特醫療保健公司] 提供，非
- 不含DEHP：帶有0.22微型過濾器的聚乙烯管，項目編號2C7558 10滴/mL

相容性研究已經顯示CPI-613藥物產品（50 mg/mL）以及用D5W稀釋至多種濃度（1.6-25 mg/mL）的藥物產品與如下所示的多種類型的注射器相容。因此，該等類型的注射器中的任何一種，以及用相同材料製成的注射器都可用於施用CPI-613。另外，由於玻璃（例如玻璃容器）與CPI-613藥物產品相容，因此也可以使用玻璃注射器。

- Norm-Ject，聚乙烯桶，聚乙烯柱塞，無乳膠（漢克舍斯沃爾夫有限責任公司（Henke Sass Wolf GMBH））注射器。
- Becton Dickinson注射器。
- Terumo注射器。
- Monoject注射器。
- 玻璃注射器。

【0157】必須在施用前，將CPI-613用5%右旋糖水（D5W）從50 mg/mL稀釋至12.5 mg/mL（即1份CPI-613用3份D5W稀釋）。稀釋的藥物產品應藉由視覺檢查澄清度。如果觀察到渾濁、沈澱或染色（不是無色的），則不使用稀釋的藥物產品進行給藥。在用無菌D5W稀釋後，溶液係澄清的，並且具有8.4-8.8的pH。已經發現，在室溫和冷凍溫度下，稀釋的CPI-613藥物產品可穩定24 hr。

【0158】必須經由係自由流動並且在靜脈導管的死空間中不含空氣的靜脈導管，靜脈內施用CPI-613，從而將CPI-613的血管刺激性、炎症和急性毒性最小化。根據動物研究，在施用CPI-613期間靜脈導管死空間中多餘空氣的意外共同施用已展示出誘發CPI-613急性毒性的可能。同樣，根據動物研究，在靜脈內施用期間CPI-613意外滲漏到血管周圍間隙中，會延長血管周圍組織暴露於CPI-613，可誘發顯著的局部炎症。為了避免在施用部位處及其周圍的局部反應，必須經由中央靜脈導管施用CPI-613。

【0159】必須不是作為推注，而是藉由輸注（按約0.5 mL/min，經由中央靜脈導管）施用CPI-613，其中D5W的流速為約125-150 mL/hr。根據動物研究，這用來將CPI-613的潛在急性毒性最小化。

【0160】當施用CPI-613時，必須採取以下預防措施：靜脈管的放置的確認，確保沒有CPI-613洩露到血管周圍間隙中；確認靜脈管係自由流動的；確認靜脈管係不含空氣死空間的；如在研究方案中指示，用D5W稀釋CPI-613藥物產品；藉由輸注，而不是推注，施用CPI-613；施用CPI-613後，用約10 mL的D5W沖洗靜脈管以去除殘留的CPI-613；以及為了避免在施用部位處及其周圍的局部反應，應該經由中央靜脈導管施用CPI-613。

【0161】每個劑量水平的CPI-613量均基於患者的BSA。BSA值將根據篩選期間的身高和體重計算得出，並且此BSA值將在整個研究過程中使用。除非研究期間體重自基線的變化> 10%，否則按此進行。此時，應根據新的體重和身高對BSA進行修改。從那時起，將在其餘的研究中使用新的BSA值，除非體重再發生> 10%的變化，這將需要對BSA進行另一次修改。

【0162】在進行本研究時，患者無法接受針對其癌症的任何標準或研究性治療（CPI-613和苯達莫司汀除外）或針對任何適應症的研究性藥物。必須記錄所有伴隨用藥（包括商品名和通用名、劑量和給藥時間表）。允許具有與疾病相關的噁心的患者同時使用止吐藥。如果研究受試者在CPI-613輸注過程中有金屬味/味覺變化（有時會導致噁心和嘔吐），則患者可以服用薄荷糖以最大程度地減少不良作用。還應記錄薄荷糖的使用及其在最大程度地減少金屬味/味覺變化方面的效果。

【0163】特別說明線粒體抑制綜合症。這係一組症狀，可能包括高燒、低血壓、嗜睡、全血細胞減少、精神狀態改變、全身無力和乳酸性酸中毒。如果發生這種情況或疑似有這種情況，直到症狀消失，建議的治療係：

- 靜脈內L-肉鹼，50 mg/kg/天，以每4小時的分次劑量（即每4小時8.3 mg/kg）
- 葉酸，每日1 mg
- 硫胺素，每日100 mg

【0164】對於苯達莫司汀，可以根據研究藥物的包裝說明書和臨床實踐對藥物相關症狀進行預防性治療。支持性治療可包括止吐、止瀉、退熱、抗過敏、抗高血壓、止痛藥、抗生素、別嘌呤醇和其他藥物諸如血液製品和骨髓生長因子。患者可使用針對慢性貧血的促紅血球生成素。研究者可以自行決定採用促紅血球生成因子或血液或血小板輸注。

【0165】*不良事件*

DLT的定義如下：

- 對於非血液學毒性：
  - o 任何非血液學毒性 ≥ 3，但醫療管理無法控制的脫髮和噁心除外。
  - o 任何 ≥ 2級的毒性，到下一個週期開始時仍不能緩解為 ≤ 1級。
- 對於血液學毒性：
  - o 4級中性粒細胞減少症持續超過5天。
  - o 任何持續時間的發熱性中性粒細胞減少症（ANC <1.0 x 10 9/L，發熱 >38.5℃）。
  - o 4級血小板減少症，或3級血小板減少症伴有出血，或需要血小板輸注的任何血小板減少症。
  - o 基礎疾病無法解釋的4級貧血。

【0166】對於每名患者，DLT評估期貫穿第1週期（4週）。注意：在第2、3、4、5和6週期必須繼續收集毒性，以進行數據分析。

【0167】**藉由引用結合**

出於所有目的，將本文所提到的該等專利文件和科學論文的每一者的全部公開內容藉由引用結合。

**【0168】 等效形式**

本發明可以在不脫離其精神或實質特徵的情況下以其他具體形式體現。因此前述實施方式應當在所有方面被視為係說明性的而非限制本文所述之發明。因此本發明之範圍係由所附申請專利範圍而非前述說明書指示的，並且屬於申請專利範圍的含義和等效範圍內的所有變化意圖被包含在其中。

【符號說明】

【0169】 無

【生物材料寄存】

【0170】 無

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療淋巴瘤之方法，該方法包括按照至少兩週的治療週期，向有需要的患者施用治療有效量的6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽之步驟，其中在每個治療週期期間，在第一週期間施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，但在第一週後不施用，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$或更少的劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽 ,以治療淋巴瘤。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該淋巴瘤係I期淋巴瘤。

【請求項3】 如請求項1所述之方法，其中該淋巴瘤係II期淋巴瘤。

【請求項4】 如請求項1所述之方法，其中該淋巴瘤係III期淋巴瘤。

【請求項5】 如請求項1所述之方法，其中該淋巴瘤係IV期淋巴瘤。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係T細胞淋巴瘤。

【請求項7】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係B細胞淋巴瘤。

【請求項8】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。

【請求項9】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係雙重打擊彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【請求項10】 如請求項8或9中任一項所述之方法，其中，該治療週期包括誘導期隨後是維持期，其中該誘導期包括兩個兩週之週期，並且該維持期包括一個或多個三週之週期，並且在每個週期的第1-5天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【請求項11】 如請求項10所述之方法，其中在每個週期的第1-5天以約2,500 mg/m$^2$的每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【請求項12】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性何杰金氏淋巴瘤。

【請求項13】 如請求項12所述之方法，其中該患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。

【請求項14】 如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該淋巴瘤係復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

【請求項15】 如請求項12-14中任一項所述之方法，其中該治療週期為四週，並且在每個週期的第1-4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽。

【請求項16】 如請求項15所述之方法，該方法進一步包括向該患者施用治療有效量的鹽酸苯達莫司汀的步驟。

【請求項17】 如請求項16所述之方法，其中在每個週期的第4和5天以約90 mg/m$^2$的每日劑量施用鹽酸苯達莫司汀。

【請求項18】 一種用於治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤之方法，該方法包括根據包含兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的治療方案，向有需要的患者施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽之步驟，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療復發性或難治性柏基特氏淋巴瘤。

【請求項19】 一種用於治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤之方法，該方法包括根據包含兩個14天的誘導週期隨後一個或多個21天的維持週期的治療方案，向有需要的患者施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽之步驟，其中在每個週期的第1、2、3、4、和5天的每天以約2,500

mg/m$^2$的單一每日劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在該週期的其他天不施用，以治療具有*MYC*和*BCL2*和/或*BCL6*的重排的高級別B細胞淋巴瘤。

【請求項20】 如請求項18或19所述之方法，其中該治療方案包括至少5個維持週期。

【請求項21】 一種用於治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤之方法，該方法包括以下步驟：向有需要的患者施用治療有效量的

a. 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及

b. 鹽酸苯達莫司汀；

根據四週的治療週期，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性經典何杰金氏淋巴瘤。

【請求項22】 如請求項21所述之方法，其中該患者已維汀-布侖妥昔單抗和PD-1抑制劑失敗。

【請求項23】 一種用於治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤之方法，該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的

a. 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及

b. 鹽酸苯達莫司汀；

根據四週的治療週期，其中僅在每個治療週期的第1、2、3和4天施用6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且僅在每個治療週期的第4和5天施用鹽酸苯達莫司汀，並且在施用的每天以約2,500 mg/m$^2$的單一劑量施用6,8-雙-苄硫

基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，並且在施用的每天以約90 mg/m$^2$的單一劑量施用鹽酸苯達莫司汀，以治療復發性或難治性T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

【請求項24】 如任一項前述請求項所述之方法，其中該6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽包含6,8-雙-苄硫基-辛酸與三乙醇胺的離子對。

【請求項25】 如請求項24所述之方法，其中該6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽被配製為6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M（150 mg/mL）三乙醇胺水溶液中的50 mg/mL溶液。

【請求項26】 如請求項24或25所述之方法，其中將6,8-雙-苄硫基-辛酸與三乙醇胺的離子對靜脈內施用於所述患者。

【請求項27】 如請求項25所述之方法，其中用無菌的5%注射用右旋糖（D5W）將6,8-雙-苄硫基-辛酸在1 M（150 mg/mL）三乙醇胺水溶液中的溶液從50 mg/mL稀釋至低至4 mg/mL，然後將稀釋後的溶液作為靜脈輸液在兩小時內經由中央靜脈導管施用於該患者。

【請求項28】 如請求項27所述之方法，其中將該50 mg/mL溶液用D5W稀釋到12.5 mg/mL的6,8-雙-苄硫基-辛酸濃度，然後將稀釋後的溶液作為靜脈輸液在兩小時內經由中央靜脈導管施用於該患者。

【請求項29】 一種醫療套組，該醫療套組包含 (i) 6,8-雙-苄硫基-辛酸或其藥學上可接受的鹽，以及 (ii) 根據任一項前述請求項所述之方法治療患者的淋巴瘤之說明書。