



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114040758 A

(43) 申请公布日 2022.02.11

(21) 申请号 202080022886.3

A·诺依 Z·拉玛尔

(22) 申请日 2020.03.19

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

62/820,767 2019.03.19 US

代理人 于巧玲

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.18

(51) Int.Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/023537 2020.03.19

A61P 35/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/191144 EN 2020.09.24

(71) 申请人 拉斐尔制药股份有限公司

地址 美国新泽西

申请人 纪念斯隆凯特琳癌症中心

维克森林大学健康科学

(72) 发明人 T·S·帕尔德 J·埃德尔森

权利要求书2页 说明书43页

(54) 发明名称

使用6,8-双-苄硫基-辛酸治疗淋巴瘤的治
疗方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及使用6,8-双-苄硫基-辛酸(CPI-613,devimistat)或其药学上可接受的盐,任选地与第二治疗剂(优选盐酸苯达莫司汀)组合来治疗淋巴瘤的方法、组合物和药盒。优选治疗的淋巴瘤形式包含复发性或难治性的伯基特淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤和复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤。

1. 用于治疗淋巴瘤的方法, 包含按照至少两周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的步骤, 其中在每个治疗周期期间, 在第一周期间施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 但在第一周之后不施用, 并且所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用, 以便治疗淋巴瘤。

2. 权利要求1的方法, 其中所述淋巴瘤处于I期。

3. 权利要求1的方法, 其中所述淋巴瘤处于II期。

4. 权利要求1的方法, 其中所述淋巴瘤处于III期。

5. 权利要求1的方法, 其中所述淋巴瘤处于IV期。

6. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是T-细胞淋巴瘤。

7. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是B-细胞淋巴瘤。

8. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性的伯基特淋巴瘤。

9. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。

10. 权利要求8或9中任一项的方法, 其中所述治疗周期包含诱导期和随后的维持期, 其中所述诱导期包含两个两周的周期, 并且所述维持期包含一个或多个三周的周期, 并且在每个周期的第1-5天施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求10的方法, 其中在每个周期的第1-5天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的日剂量施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤。

13. 权利要求12的方法, 其中所述患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败。

14. 权利要求1-5中任一项的方法, 其中所述淋巴瘤是复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤。

15. 权利要求12-14中任一项的方法, 其中所述治疗周期是四周, 并且在每个周期的第1-4天施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。

16. 权利要求15的方法, 其进一步包含向所述患者施用治疗有效量的盐酸苯达莫司汀的步骤。

17. 权利要求16的方法, 其中在每个周期的第4和5天以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的日剂量施用盐酸苯达莫司汀。

18. 用于治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的方法, 其包含按照包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天维持周期的治疗方案向有此需要的患者施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的步骤, 其中在每个周期的第1、2、3、4和5天中的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次日剂量施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 而在该周期的其他天不施用, 以便治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤。

19. 用于治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤的方法, 其包含按照包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天维持周期的治疗方案向有此需要的患者施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的步骤, 其中在每个周期的第1、2、3、4和5天中的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次日剂量施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 而在该周期的其他天不施用, 以便治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B-

细胞淋巴瘤。

20. 权利要求18或19的方法, 其中所述治疗方案包含至少5个维持周期。

21. 用于治疗复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤的方法, 其包含按照四周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的

a. 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 和

b. 盐酸苯达莫司汀的步骤;

其中仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐和仅在每个治疗周期的第4天和第5天施用盐酸苯达莫司汀, 并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次剂量施用和盐酸苯达莫司汀在其被施用的每天以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次剂量施用, 以便治疗复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤。

22. 权利要求21的方法, 其中所述患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败。

23. 用于治疗复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的方法, 其包含按照四周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的

a. 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 和

b. 盐酸苯达莫司汀;

其中仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐和仅在每个治疗周期的第4天和第5天施用盐酸苯达莫司汀, 并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次剂量施用和盐酸苯达莫司汀在其被施用的每天以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的单次剂量施用, 以便治疗复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤。

24. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐包含6,8-双-苄硫基-辛酸与三乙醇胺的离子对。

25. 权利要求24的方法, 其中所述6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐配制成 $50\text{mg}/\text{mL}$ 的6,8-双-苄硫基-辛酸在 1M ($150\text{mg}/\text{mL}$) 三乙醇胺水溶液中的溶液。

26. 权利要求24或25的方法, 其中将6,8-双-苄硫基-辛酸与三乙醇胺的离子对静脉内施用于所述患者。

27. 权利要求25的方法, 其中用无菌注射用5%右旋糖(D5W)将所述6,8-双-苄硫基-辛酸在 1M ($150\text{mg}/\text{mL}$) 三乙醇胺水溶液中的溶液从 $50\text{mg}/\text{mL}$ 稀释至低至 $4\text{mg}/\text{mL}$, 然后将稀释的溶液经两小时经由中心静脉导管以IV输注施用给患者。

28. 权利要求27的方法, 其中将所述 $50\text{mg}/\text{mL}$ 溶液用D5W稀释成浓度为 $12.5\text{mg}/\text{mL}$ 的6,8-双-苄硫基-辛酸, 然后将所述稀释溶液经两小时经由中心静脉导管以IV输注施用给患者。

29. 药盒, 其包含(i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 以及(ii) 用于根据任一项前述权利要求所述的方法治疗患者的淋巴瘤的说明书。

使用6,8-双-苄硫基-辛酸治疗淋巴瘤的治疗方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年3月19日提交的美国临时专利申请序号62/820,767的权益和优先权;将其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明提供使用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐治疗淋巴瘤的方法、组合物和药盒(medical kit)。

背景技术

[0004] 伯基特淋巴瘤/白血病(BL)是一种高度侵袭性的血液B细胞恶性肿瘤,其典型特征在于c-Myc的过度表达。经典型伯基特类型包括地方性、偶发性和免疫缺陷表现。由于这些肿瘤的快速增殖率,治疗的主要依靠包括侵袭性化疗和免疫疗法。尽管强化组合化疗方案如R-EPOCH可以提供令人满意的响应,但一些患者将不会被治愈,并且在这些病例中的挽救率(salvage rate)极低(Dunleavy K等人,“Low-intensity therapy in adults with Burkitt’s lymphoma,”New Engl J Med.2013;369(20):1915)。NCCN指南表明不存在明确的二线疗法。

[0005] 已经鉴定了由myc癌基因驱动的弥漫性大B细胞淋巴瘤的高度侵袭性亚组。具有MYC和抗凋亡基因bcl-2的双重易位或三重易位的患者预后较差(Horn H等人,“MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma,”Blood,2013 Mar;121(12):2253-63)。R-CHOP疗法导致结果较差,尽管R-EPOCH可能是合适的(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,”Br J Haematol.,2015Aug;170(4):504-14)。然而,20%的患者将患有复发/难治性疾病而没有可行的挽救策略。

[0006] 对于患有复发性或难治性霍奇金淋巴瘤(HL)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)的患者,挽救疗法接着自体造血细胞移植(AuHCT)仅对患者的亚组有效(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,”Ann Oncol.2006;17Suppl 4:iv31-32)。用AuHCT的复发性HL可能具有更有利的结果,据报道71%的患者没有不良特征,实现了长期存活(Majhail NS等人,“Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin’s lymphoma,”Biol Blood Marrow Transplant.2006;12:1065-1072)。对于侵袭性NHL(即,通常以肿瘤形式存在于淋巴结中的高级别B和T细胞NHL),复发性或难治性疾病的结果不太乐观。三分之一的适合移植的患者可以获得长期的

无病存活,但是对于不适合移植的患者或移植后复发的患者,挽救疗法几乎没有提供持久的缓解。

[0007] 因此,对于这些淋巴瘤患者的另外的治疗选择存在明显未满足的医学需要。本发明满足了这种需要并提供了其它相关的优点。

[0008] 发明简述

[0009] 本发明提供使用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐治疗淋巴瘤的方法、组合物和药盒。淋巴瘤可以是例如复发性或难治性的。淋巴瘤可以是例如复发性或难治性的伯基特淋巴瘤、双重打击(double hit)弥漫性大B细胞淋巴瘤、复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤、或复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤。6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物,诸如含有离子配对剂的药物组合物。6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐可以配制成与含有在组合疗法中使用的其他试剂(诸如苯达莫司汀或其药学上可接受的盐)的药物组合物分开施用给患者的药物组合物。

[0010] 因此,本发明的一个方面提供治疗淋巴瘤的方法。所述方法包括按照至少两周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中在每个治疗周期期间,在第一周期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用,并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其施用的每天以约2,500mg/m²或更少的剂量施用,以便治疗淋巴瘤。

[0011] 本发明的另一方面提供治疗淋巴瘤的药盒。所述药盒可以包含(i)包含6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的治疗剂,和(ii)使用至少两周的治疗周期治疗患者的淋巴瘤的说明书,其中在每个治疗周期期间,在第一周期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用,并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其施用的每天以约2,500mg/m²或更少的剂量施用。说明书可以规定例如6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的施用途径,例如通过静脉内施用。

[0012] 在以下详细说明中,更详细地描述了本发明的前述方面以及另外的实施方案。

[0013] 详细说明

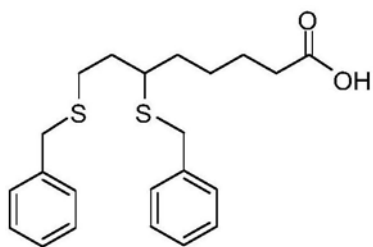
[0014] 本发明提供使用至少两周的治疗周期用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐治疗淋巴瘤的方法、组合物和药盒,其中在每个治疗周期期间,在第一周期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用,并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其施用的每天以约2,500mg/m²或更少的剂量施用。淋巴瘤可以例如表征为复发性或难治性的。6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐可以配制成药物组合物,诸如含有离子配对剂的药物组合物。6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐可以配制成与含有在组合疗法中使用的其他试剂(诸如苯达莫司汀或其药学上可接受的盐)的药物组合物分开施用给患者的药物组合物。除非另有说明,否则本发明的实施采用有机化学、药理学和生物化学的常规技术。这些技术在文献中有所解释,诸如“Comprehensive Organic Synthesis”(B.M.Trost&I.Fleming,eds.,1991-1992);将其通过引用并入本文。本发明的各个方面在下面几个部分中阐述;然而,在一个特定部分中描述的本发明的方面不限于任何特定部分。

[0015] I. 定义

[0016] 为了便于理解本发明,下面定义了多个术语和短语。

[0017] 除非上下文不适合,否则如本文使用的术语“一个(种)”和“该”是指“一个(种)或多个(种)”,并且包括复数形式。

[0018] 术语“6,8-双-苄硫基-辛酸”指被称为CPI-613的化合物,具有化学结构



[0019] 本发明组合物中包含的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明涵盖所有这样的化合物,包括顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物和其它混合物,这些都落入本发明的范围内。

[0020] 如本文使用的术语“患者”指通过本发明的方法治疗的生物体。这样的生物体优选地包括但不限于哺乳动物(例如鼠科、猿科、马科(马)、牛科(牛)、猪科、犬科、猫科等)。术语“患者”最优选地指人类。

[0021] 如本文使用的术语“治疗”包括导致病症、疾病、障碍等或其症状改善的任何作用,例如减轻、减少、调节、改善或消除。

[0022] 如本文使用的术语“药物组合物”指活性剂与惰性或活性的载体的组合,使得组合物适于施用于人。

[0023] 本文使用的短语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触的化合物、材料、组合物和/或剂型,其具有可接受的毒性、刺激性、过敏反应和其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0024] 如本文使用的术语“药学上可接受的载体”指适用于人类的任何标准药物载体。组合物还可以包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和辅助剂的实例,参见例如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975]。

[0025] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”指适于施用给人类的本发明化合物的任何盐(例如酸或碱)。如本领域技术人员已知的,本发明化合物的“盐”可衍生自无机或有机的酸和碱。酸的实例包括,但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯对磺酸、酒石酸、醋酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其它酸,诸如草酸,虽然本身不是药学上可接受的,但是可用于制备盐,所述盐可用作获得本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐的中间体。碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)、氢氧化物、氨和式 NW_3 的化合物,其中W为 C_{1-4} 烷基等。

[0026] 盐的其它实例包括使用美国专利号8,263,653中所述的离子配对剂制备的盐,将其全部公开内容通过引用并入本文。更进一步的离子配对剂可以根据P.H.Stahl,编著的Handbook of Pharmaceutical Salts Properties,Selection and Use,UIPAC,Wiley-VCH的指导进行选择,将其全部公开内容通过引用并入本文。

[0027] 盐的其它实例包括:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基

硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、flucoheptanoate、甘油磷酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐 (palmoate)、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。盐的其它实例包括与合适的阳离子诸如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中W是 C_{1-4} 烷基) 组合的本发明化合物的阴离子等。术语“烷基”是本领域公认的, 并且包括饱和脂族基团, 包括直链烷基和支链烷基。

[0028] 在某些实施方案中, 药学上可接受的盐是由以下酸制备的那些: 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、palicylic、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。在某些其它的实施方案中, 药学上可接受的盐是碱金属盐或碱土金属盐, 诸如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。

[0029] 对于治疗用途, 本发明的化合物的盐被认为是药学上可接受的。然而, 非药学上可接受的酸和碱的盐也可以用于, 例如, 药学上可接受的化合物的制备或纯化。

[0030] 在整个说明书中, 当组合物和盒 (kit) 被描述为具有、包括或包含特定组分的时, 或者当过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时, 预期还存在基本上由所述组分组成或由所述组分组成的本发明的组合物和盒, 并且存在基本上由所述加工步骤组成或由所述加工步骤组成的根据本发明的过程和方法。

[0031] 作为一般情况, 除非另有说明, 否则指定百分比的组合物是以重量计。进一步地, 如果变量没有定义, 则以该变量的之前定义为准。

[0032] II. 治疗应用

[0033] 本发明提供治疗淋巴瘤的方法。所述方法包含按照至少两周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 其中在每个治疗周期期间, 在第一周期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐, 但是在第一周之后不再施用, 并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其施用的每天以约2,500mg/m²或更少的剂量施用, 以便治疗淋巴瘤。所述方法还可以根据本文所述的一个或多个特征进一步表征。

[0034] 淋巴瘤的类型

[0035] 所述方法可以根据淋巴瘤的严重性或类型进一步表征。在某些实施方案中, 淋巴瘤是I期淋巴瘤, 其中癌症在一个淋巴结区域中发现, 或者癌症已经侵入一个淋巴外器官或部位, 但没有侵入任何淋巴结区域。在某些实施方案中, 淋巴瘤是II期淋巴瘤, 其中癌症在膈膜同一侧的两个或更多个淋巴结区域中发现, 或者癌症涉及一个器官及其局部淋巴结, 在膈膜同一侧的其它淋巴结区域中有或没有癌症。在某些实施方案中, 淋巴瘤是III期淋巴瘤, 其中在膈膜两侧的淋巴结中存在癌症。在某些实施方案中, 淋巴瘤是IV期淋巴瘤, 其中癌症已经扩散到淋巴结以外的一个或多个器官。在某些实施方案中, 淋巴瘤是进行性的或难治性的。在某些实施方案中, 淋巴瘤是再发性的 (recurrent) 或复发性的 (relapsed)。在某些实施方案中, 淋巴瘤是复发性或难治性的。在某些实施方案中, 淋巴瘤是T细胞淋巴瘤。在某些实施方案中, 淋巴瘤是B细胞淋巴瘤。在某些实施方案中, 淋巴瘤是先前未治疗的。在某些实施方案中, 患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中, 患者已接受造血细胞移植。

[0036] 在某些实施方案中,淋巴瘤是伯基特淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的伯基特淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的伯基特淋巴瘤,其中患者经历至少一个先前的治疗线失败。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的伯基特淋巴瘤,其中患者之前骨髓移植失败。在某些实施方案中,淋巴瘤是双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL)。在某些实施方案中,淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是T细胞非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤。在某些实施方案中,淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是T细胞非霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是T细胞非霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的非霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受或未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者经历本妥昔单抗(brentuximab vedotin)和PD-1抑制剂治疗失败。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败并且已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤,其中患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败并且未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的非霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤,其中患者未接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受造血细胞移植。在某些实施方案中,淋巴瘤是复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤,其中患者已接受或未接受造血细胞移植。

[0037] 向患者施用治疗剂的一般方面

[0038] 通常,治疗剂以足以治疗疾病或病症的治疗有效量递送至患者。治疗可以包括在一天或多天内一次或几次施用,并且剂量可以由个体医师调整以实现预期效果。优选地,使用的试剂的剂量应该足以主要与肿瘤细胞相互作用,而正常细胞相对地不受伤害。

[0039] 剂量可以以单次剂量或以单独的分剂量形式施用,诸如每天一次至四次或更多次。优选地,以单次剂量施用日剂量量。在某一剂量下受试者的反应不足的情况下,甚至可以使用更高剂量(或通过不同的、更局部的递送途径的有效更高剂量)达到患者耐受的程度。

[0040] 对于组合疗法,组合疗法中的组分可以根据治疗周期以特定的顺序和/或在相同或不同的天施用。例如,在某些实施方案中,在施用第二治疗剂之前,诸如在治疗周期的较

早的天,向患者施用至少一个剂量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些其它实施方案中,组合疗法的活性组分可以在治疗周期的同一天施用,例如同时共同施用。在某些实施方案中,治疗周期可以重复一次或多次以便对患者的益处最大化。

[0041] 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐

[0042] 在某些实施方案中,治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些其它实施方案中,治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的盐。在某些实施方案中,治疗剂是与三乙醇胺离子对形式的6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些实施方案中,治疗剂是6,8-双-苄硫基-辛酸的三乙醇胺盐。

[0043] 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐可以配制成在包含药学上可接受的载体的药物组合物中。在某些实施方案中,药物组合物包含6,8-双-苄硫基-辛酸和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,药物组合物包含6,8-双-苄硫基-辛酸的离子对和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,药物组合物包含6,8-双-苄硫基-辛酸的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,药物组合物包含6,8-双-苄硫基-辛酸和三乙醇胺。在某些实施方案中,药物组合物包含与三乙醇胺离子对形式的6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些实施方案中,药物组合物还包含右旋糖和水。

[0044] 在某些实施方案中,药物组合物包含三乙醇胺和6,8-双-苄硫基-辛酸,三乙醇胺与6,8-双-苄硫基-辛酸的摩尔比为约10:1至约1:10。在某些实施方案中,三乙醇胺与6,8-双-苄硫基-辛酸的摩尔比为约10:1至约5:1。在某些实施方案中,三乙醇胺与6,8-双-苄硫基-辛酸的摩尔比为约8:1。在某些实施方案中,药物组合物包含50mg/mL的6,8-双-苄硫基-辛酸在1M三乙醇胺水溶液中的溶液。在某些实施方案中,药物组合物包含6,8-双-苄硫基-辛酸在1M三乙醇胺水溶液中的溶液,将该溶液用无菌注射用5%右旋糖水溶液(D5W)从50mg/mL稀释至低至4mg/mL。

[0045] 可以使用的示例性离子配对剂包括例如叔胺(诸如三乙醇胺)、其它胺诸如二乙醇胺、单乙醇胺、甲芬那酸和氨丁三醇及其组合。在某些实施方案中,离子配对剂是有机布斯特台德碱。在某些其它实施方案中,离子配对剂是胺化合物。在其它实施方案中,离子配对剂是单烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、氨基取代的脂族醇、羟基单烷基胺、羟基二烷基胺、羟基三烷基胺、氨基取代的杂脂族醇、烷基二胺、取代的烷基二胺或含有至少一个环氮原子的任选取代的杂芳基基团。

[0046] 其它示例性离子配对剂包括例如聚乙烯亚胺、聚谷氨酸、氨、L-精氨酸、苄苄胺二苄基乙二胺、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇))、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺(2,2',2''-次氨基三(乙醇))、氨丁三醇和氢氧化锌。在某些其它实施方案中,离子配对剂是二异丙醇胺、3-氨基-1-丙醇、葡甲胺、吗啉、吡啶、烟酰胺、三(羟甲基)氨基甲烷、2-((2-二甲基氨基)乙氧基)乙醇、2-(二甲基氨基)乙醇、1-(2-羟乙基)吡咯烷或氢氧化铵。在某些其它实施方案中,离子配对剂是碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,诸如例如氢氧化铯。

[0047] 示例性的施用途径

[0048] 治疗方法可根据施用途径进一步表征。例如,在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐静脉内施用于患者。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸

或其药学上可接受的盐作为IV输注经由中心静脉导管施用两小时。

[0049] 示例性的给药量&方案

[0050] 治疗方法可以进一步根据向患者施用的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的剂量表征。如本文使用的所述剂量指所施用的6,8-双-苄硫基-辛酸的量,使得如果施用较高分子量的药学上可接受的盐代替游离酸,则盐的剂量成比例地更高以提供所述剂量的6,8-双-苄硫基-辛酸。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约3,000mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约3,000mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,500mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,500mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,250mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,250mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,000mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约2,000mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,500mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,500mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,250mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,250mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,000mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约1,000mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的任何一天以约500mg/m²的剂量施用。

[0051] 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的日剂量可以基于待治疗的特定淋巴瘤而变化。例如,任何上述日剂量都可以适用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤或T细胞非霍奇金淋巴瘤,包括复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或T细胞非霍奇金淋巴瘤。当治疗复

发性或难治性的伯基特淋巴瘤时,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐优选地在其被施用于患者的任何一天以约2,500mg/m²的剂量施用。当治疗双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤时,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐优选在其被施用于患者的任何一天以约2,500mg/m²的剂量施用。当治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL)时,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐优选在其被施用于患者的任何一天以约2,500mg/m²的剂量施用。

[0052] 在某些实施方案中,治疗方法可以根据用于向患者施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的给药方案来表征。因此,在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐按照至少两周的治疗周期施用,其中在每个治疗周期期间,在第一周期期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用。在某些实施方案中,治疗周期为两周。在某些实施方案中,治疗周期为三周。在某些实施方案中,治疗周期为四周。在某些实施方案中,治疗周期包含诱导期和维持期,其中诱导期的给药方案与维持期的给药方案不同。在某些实施方案中,维持期治疗周期重复至少一次。在某些实施方案中,维持期包含至少2个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少3个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少4个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少5个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少6个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少7个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少10个周期。

[0053] 当治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤时,优选地按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。当治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL)时,优选按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。当治疗双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤时,优选地按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,维持期治疗周期重复至少一次。在某些实施方案中,维持期包含至少2个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少3个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少4个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少5个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少6个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少7个周期。在某些实施方案中,维持期包含至少10个周期。

[0054] 当治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤时,优选地按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天以约2,500mg/m²的日剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐。当治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL)时,优选按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天以约2,500mg/m²的日剂量施用6,8-双-苄

巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。当治疗双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤时,优选地按照包含诱导期和随后的维持期的治疗周期施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中诱导期包含两个两周周期,维持期包含一个或多个三周周期,并且在每个周期的第1-5天以约2,500mg/m²的日剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。

[0055] 当治疗经典型霍奇金淋巴瘤,诸如复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败的患者中复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤时,优选按照四周的治疗周期施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中在每个周期的第1-4天施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。当治疗复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤时,优选地按照四周的治疗周期施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐,其中在每个周期的第1-4天施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。

[0056] 当使用四周治疗周期治疗经典型霍奇金淋巴瘤,诸如复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败的患者中复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤,或T细胞非霍奇金淋巴瘤,包括复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤时,可以在每个周期的第1-4天以约500mg/m²、750mg/m²、1,000mg/m²、1,250mg/m²、1,500mg/m²、1,750mg/m²、2,000mg/m²、2,250mg/m²、2,500mg/m²、2,750mg/m²或3,000mg/m²的日剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在每四周治疗周期的第1-4天以约2,500mg/m²或更低的日剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在每个周期的第1-4天,以约3,000mg/m²或更低的日剂量施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐。

[0057] 在某些实施方案中,给药周期重复至少一次。在某些实施方案中,本发明的方法包含5个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含6个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含7个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含8个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含9个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含10个或更多个周期的治疗。

[0058] 第二治疗剂

[0059] 在某些实施方案中,本发明的方法还包含施用治疗有效量的第二治疗剂。例如,本发明提供治疗淋巴瘤的方法,包含按照至少两周的治疗周期,向有此需要的患者施用治疗有效量的

[0060] a. 6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐,和

[0061] b. 第二治疗剂;

[0062] 其中在每个治疗周期期间,在第一周期间施用6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用,并且6,8-双-苄巯基-辛酸或其药学上可接受的盐在其施用的每天以约2,500mg/m²或更少的剂量施用,以便治疗淋巴瘤。在某些实施方案中,第二治疗剂是化疗剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂是盐酸苯达莫司汀。

[0063] 第二治疗剂的示例性的施用途径

[0064] 治疗方法可以根据第二治疗剂的施用途径进一步表征。例如,在某些实施方案中,将第二治疗剂静脉内施用于患者。在某些实施方案中,第二治疗剂是盐酸苯达莫司汀,并且经10分钟内IV输注施用。

[0065] 第二治疗剂的示例性的给药量&方案

[0066] 治疗方法还可以根据向患者施用的第二治疗剂的剂量进一步表征。因此,在某些实施方案中,在向患者施用第二治疗剂的任何一天,以约50mg/m²至约150mg/m²的剂量向患者施用第二治疗剂。在某些实施方案中,在向患者施用第二治疗剂的任何一天,以约70mg/m²至约120mg/m²的剂量向患者施用第二治疗剂。在某些实施方案中,在向患者施用第二治疗剂的任何一天,以约80mg/m²至约100mg/m²的剂量向患者施用第二治疗剂。在某些实施方案中,在向患者施用第二治疗剂的任何一天,以约90mg/m²的剂量向患者施用第二治疗剂。如本文使用的,当提及苯达莫司汀或其药学上可接受的盐的剂量时,其指施用的盐酸苯达莫司汀的量,使得如果施用较低分子量的游离碱或较高或较低分子量的药学上可接受的盐代替盐酸苯达莫司汀,则游离碱或其它盐的剂量成比例地较低或较高,以提供与盐酸苯达莫司汀相等的剂量。

[0067] 治疗方法可以根据用于向患者施用第二治疗剂的给药方案进一步表征。当治疗经典型霍奇金淋巴瘤,诸如复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或在经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败的患者中复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤,或T细胞非霍奇金淋巴瘤,包括复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤时,第二治疗剂优选苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂是盐酸苯达莫司汀。当治疗经典型霍奇金淋巴瘤,诸如复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或在经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败的患者中复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤,或T细胞非霍奇金淋巴瘤,包括复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤时,优选地按照四周的治疗周期施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐,其中在每个周期的第4和5天施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。例如,本发明提供治疗复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或者复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤的方法,包含按照四周的治疗周期向有此需要的患者施用治疗有效量的6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的步骤,其中在每个治疗周期期间,在第一周期间施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,但是在第一周之后不再施用,并且在施用每天以约2,500mg/m²或更低的剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,并且进一步包含在每个周期的第4天和第5天向患者施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐的步骤。

[0068] 当按照四周治疗周期用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐作为第二治疗剂治疗经典型霍奇金淋巴瘤,诸如复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤或在经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败的患者中复发性或难治性的经典型霍奇金淋巴瘤,或T细胞非霍奇金淋巴瘤,包括复发性或难治性T细胞非霍奇金淋巴瘤时,可以在每个周期的第4和5天以约50mg/m²、60mg/m²、70mg/m²、80mg/m²、85mg/m²、90mg/m²、95mg/m²、100mg/m²、110mg/m²、120mg/m²或130mg/m²的日剂量施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在每个四周周期的第4天和第5天,以约100mg/m²或更低的日剂量施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在每个四周周期的第4天和第5天,以约90mg/m²或更低的日剂量施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,在每个四周周期的第4天和第5天,以约90mg/m²的日剂量施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,苯达莫司汀或其药学上可接受的盐是盐酸苯达莫司汀,并且在每个四周周期的第4天和第5天,以约100mg/m²或更低的日剂量施用盐酸苯达莫司汀。在某些实施方案中,在每个四周周

期的第4天和第5天,以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的日剂量施用盐酸苯达莫司汀。在某些实施方案中,在每个四周周期的第4天和第5天,以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的日剂量施用盐酸苯达莫司汀。

[0069] 在某些实施方案中,本发明提供治疗复发性或难治性的经典霍奇金淋巴瘤的方法,包含按照四周的治疗周期,向有此需要的患者施用治疗有效量的

[0070] a. 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和

[0071] b. 苯达莫司汀或其药学上可接受的盐;

[0072] 其中仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐和仅在每个治疗周期的第4天和第5天施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐,并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约 $3,000\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用和苯达莫司汀或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,以便治疗淋巴瘤。在某些实施方案中,患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,750\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,250\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,250\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $2,000\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,750\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,500\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,250\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $750\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。

[0073] 在某些实施方案中,本发明提供治疗复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的方法,包含按照四周的治疗周期,向有此需要的患者施用治疗有效量的

[0074] a. 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和

[0075] b. 苯达莫司汀或其药学上可接受的盐;

[0076] 其中仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐和仅在每个治疗周期的第4天和第5天施用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐,并且6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约3,000mg/m²或更低的剂量施用和苯达莫司汀或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约90mg/m²的剂量施用,以便治疗淋巴瘤。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,500mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,500mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,250mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,250mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,000mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约2,000mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,500mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,500mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,250mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,250mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,000mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约1,000mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约750mg/m²或更低的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约750mg/m²的剂量施用。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用于患者的每天以约500mg/m²的剂量施用。

[0077] 在某些实施方案中,给药周期重复至少一次。在某些实施方案中,本发明的方法包含5个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含6个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含7个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含8个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含9个或更多个周期的治疗。在某些实施方案中,本发明的方法包含10个或更多个周期的治疗。

[0078] 治疗功效和安全性

[0079] 本发明的治疗方法可以通过治疗的功效和安全性进一步表征。优选地,该方法提供可接受的安全性特征,具有超过风险的治疗益处。当在至少5名患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的患者的II期临床试验中进行测试时,本发明的方法优选提供至少约10%的总响应率、至少约1个月的响应持续时间、至少约1个月的无进展生存期(PFS)和/或至少约1个月的总生存期(OS)。优选地,II期临床试验包含至少10名患者。更优选地,II期临床试验包含至少15名患者。更优选地,II期临床试验包含16名患者。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的患者中提供至少约20%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约30%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约40%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约50%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约60%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约70%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约80%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约90%的总响应率。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的患者中提供至少约2个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约3个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约4个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约5个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约6个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约7个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约8个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约9个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约10个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约11个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约12个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约14个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约16个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约18个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约20个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约24个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,II期临床试验根据实施例1中所述的方法进行。

[0080] 当在至少5名患有具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(双重打击淋巴瘤(DHL)或三重打击(triple hit)淋巴瘤(THL))的患者的II期临床试验中测试时,本发明的方法优选提供至少约10%的总响应率、至少约1个月的响应持续时间、至少约1个月的无进展生存期和/或至少约1个月的总生存期。优选地,II期临床试验包含至少10名患者。更优选地,II期临床试验包含至少15名患者。更优选地,II期临床试验包含16名患者。优选地,本发明的方法在患有DHL或THL的患者中提供至少约20%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约30%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约40%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约50%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约60%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约70%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约80%的总响应率。更优选地,本发明的方法提供至少约90%的总响应率。优选地,本发明的方法在患有DHL或THL的患者中提供至少约2个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约3个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约4个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约5个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约6个月的响应持续

时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约7个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约8个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约9个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约10个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约11个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约12个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约14个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约16个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约18个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约20个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约24个月的响应持续时间、PFS和/或OS。优选地,II期临床试验根据实施例1中所述的方法进行。

[0081] 当在至少3名患有复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤的患者的临床试验中进行测试时,本发明的方法优选提供至少约10%的响应率、至少约10%的疾病控制率(DCR)、至少约1个月的无进展生存期和/或至少约1个月的总生存期。在某些实施方案中,临床试验中的患者经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败。优选地,临床试验包含至少5名患者。更优选地,临床试验包含至少7名患者。更优选地,临床试验包含至少10名患者。更优选地,临床试验包含至少12名患者。更优选地,临床试验包含至少15名患者。更优选地,临床试验包含至少17名患者。更优选地,临床试验包含19名患者。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性霍奇金淋巴瘤的患者中提供至少约20%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约30%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约40%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约50%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约60%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约70%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约80%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约90%的响应率和/或DCR。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤的患者中提供至少约2个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约3个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约4个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约5个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约6个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约7个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约8个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约9个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约10个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约11个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约12个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约14个月的PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约16个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约18个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约20个月的PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约24个月的PFS和/或OS。优选地,临床试验根据实施例2中所述的方法进行。

[0082] 当在至少3名患有复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的临床试验中进行测试时,本发明的方法优选提供至少约10%的响应率、至少约10%的疾病控制率(DCR)、至少约1个月的无进展生存期和/或至少约1个月的总生存期。更优选地,临床试验包含至少5名患者。更优选地,临床试验包含至少7名患者。更优选地,临床试验包含至少10名患者。更优选地,临床试验包含至少12名患者。更优选地,临床试验包含至少15名患者。更优

选地,临床试验包含至少17名患者。更优选地,临床试验包含19名患者。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的患者中提供至少约20%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约30%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约40%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约50%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约60%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约70%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约80%的响应率和/或DCR。更优选地,本发明的方法提供至少约90%的响应率和/或DCR。优选地,本发明的方法在患有复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的患者中提供至少约2个月PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约3个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约4个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约5个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约6个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约7个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约8个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约9个月PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约10个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约11个月PFS和/或OS。更优选地,本发明的方法提供至少约12个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约14个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约16个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约18个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约20个月PFS和/或OS。优选地,本发明的方法提供至少约24个月PFS和/或OS。优选地,临床试验根据实施例2中所述的方法进行。

[0083] 用于治疗的患者

[0084] 治疗方法可以根据要治疗的患者进一步表征。优选地,患者为人类。在某些实施方案中,患者为成年人。

[0085] III. 药盒

[0086] 本发明的另一方面提供药盒,其含有本文所述的治疗剂和/或药物组合物,以及根据本文所述的治疗应用使用该盒治疗淋巴瘤的说明书。在某些实施方案中,所述药盒包含(i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及(ii) 根据本文所述的治疗应用使用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐治疗患者的淋巴瘤的说明书。在某些实施方案中,所述药盒包含(i) 包含6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的第一治疗剂,和(ii) 根据本文所述的治疗应用,使用第一治疗剂与(a) 包含苯达莫司汀或其药学上可接受的盐的第二治疗剂的组合治疗患者的淋巴瘤的说明书。

[0087] 在某些实施方案中,所述药盒包含(i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和(ii) 按照至少两周的治疗周期治疗有此需要的患者的淋巴瘤的说明书,其中在每个治疗周期期间,指示在第一周期间但不在第一周之后施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,并且指示在其被施用的每天以约2,500mg/m²或更低的剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以便治疗淋巴瘤。

[0088] 在某些实施方案中,所述药盒包含(i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和(ii) 按照治疗方案治疗有此需要的患者的复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的说明书,所述治疗方案包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天的维持周期,其中指示在每个周期的第1、2、3、4和5天的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫基-

辛酸或其药学上可接受的盐,而在该周期的其他天不施用,以便治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤。

[0089] 在某些实施方案中,所述药盒包含 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和 (ii) 按照治疗方案治疗有此需要的患者的具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B-细胞淋巴瘤的说明书,所述治疗方案包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天的维持周期,其中指示在每个周期的第1、2、3、4和5天的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,而在该周期的其他天不施用,以便治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B-细胞淋巴瘤。

[0090] 在某些实施方案中,所述药盒包含 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及 (ii) 按照四周的治疗周期治疗有此需要的患者中复发性或难治性的经典霍奇金淋巴瘤的说明书,其中指示仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和指示仅在每个治疗周期的第4和5天施用盐酸苯达莫司汀,并且指示6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用,并且指示盐酸苯达莫司汀在其被施用的每天以约90mg/m²的单次剂量施用,以便治疗复发性或难治性的霍奇金淋巴瘤。

[0091] 在某些实施方案中,所述药盒包含 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及 (ii) 按照四周的治疗周期治疗有此需要的患者中复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的说明书,其中指示仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和指示仅在每个治疗周期的第4和5天施用盐酸苯达莫司汀,并且指示6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐在其被施用的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用,并且指示盐酸苯达莫司汀在其被施用的每天以约90mg/m²的单次剂量施用,以便治疗复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0092] IV. 治疗方法

[0093] 本发明的另一方面提供治疗方法,其中提供本文所述的治疗剂和/或药物组合物,以及根据本文所述的治疗应用使用其治疗淋巴瘤的说明书。在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及 (ii) 根据本文所述的治疗应用使用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐治疗患者的淋巴瘤的说明书。在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 包含6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的第一治疗剂,和 (ii) 根据本文所述的治疗应用,使用第一治疗剂与 (a) 包含苯达莫司汀或其药学上可接受的盐的第二治疗剂的组合治疗患者的淋巴瘤的说明书。

[0094] 在某些实施方式中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及 (ii) 按照至少两周的治疗周期治疗有此需要的患者的淋巴瘤的说明书,其中在每个治疗周期期间,指示在第一周期间但不在第一周之后施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,并且指示在其被施用的每天以约2,500mg/m²或更低的剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以便治疗淋巴瘤。

[0095] 在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,以及 (ii) 按照方案治疗有此需要的患者的复发性或难治性的伯基特淋巴瘤的说明书,所述方案包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天维持周期,其中指示在每个周期的第1、2、3、4和5天中的每一天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫

基-辛酸或其药学上可接受的盐,而在该周期的其他天不施用,以便治疗复发性或难治性的伯基特淋巴瘤。

[0096] 在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和 (ii) 按照方案治疗有此需要的患者的具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B-细胞淋巴瘤的说明书,所述方案包含两个14天诱导周期和随后的一个或多个21天维持周期,其中指示在每个周期的第1、2、3、4和5天的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,而在该周期的其他天不施用,以便治疗具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B-细胞淋巴瘤。

[0097] 在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和 (ii) 按照四周的治疗周期治疗有此需要的患者的复发性或难治性的经典霍奇金淋巴瘤的说明书,其中指示仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和仅在每个治疗周期的第4和5天施用盐酸苯达莫司汀,并且指示在其被施用的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和在其被施用的每天以约90mg/m²的单次剂量施用盐酸苯达莫司汀,以便治疗复发性或难治性的经典霍奇金淋巴瘤。

[0098] 在某些实施方案中,所述治疗方法包含提供 (i) 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和 (ii) 按照四周的治疗周期治疗有此需要的患者的复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤的说明书,其中指示仅在每个治疗周期的第1、2、3和4天施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和仅在每个治疗周期的第4和5天施用盐酸苯达莫司汀,并且指示在其被施用的每天以约2,500mg/m²的单次剂量施用6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐,和在其被施用的每天以约90mg/m²的单次剂量施用盐酸苯达莫司汀,以便治疗复发性或难治性的T-细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0099] V. 药物组合物

[0100] 6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐的任何合适的药物组合物可以用于本发明的治疗应用、药盒和治疗方法中。在某些实施方案中,6,8-双-苄硫基-辛酸或其药学上可接受的盐配制成在1M (150mg/mL) 三乙醇胺水溶液中的50mg/mL溶液,其在经由中心静脉导管经两小时作为IV输注施用之前用无菌注射用5%右旋糖 (D5W) 从50mg/mL稀释至低至4mg/mL。优选地,用D5W将50mg/mL溶液稀释至浓度为12.5mg/mL的6,8-双-苄硫基-辛酸。

[0101] 可以使用苯达莫司汀或其药学上可接受的盐的任何合适的药物组合物。在某些实施方案中,盐酸苯达莫司汀配制成25mg/mL的在聚乙二醇400中的溶液,其进一步包含丙二醇 (0.1mL/mL) 和一硫代甘油 (5mg/mL)。将该溶液转移到50mL输注袋 (0.9%氯化钠注射液或2.5%右旋糖/0.45%氯化钠注射液或D5W) 中,以提供约1.85-5.6mg/mL的盐酸苯达莫司汀的终浓度,将其在约10分钟的时间内静脉内输注给患者。这种盐酸苯达莫司汀的制剂是以商品名**BENDEKA®**商购可得的。在某些实施方案中,将盐酸苯达莫司汀配制成冻干粉末,用于用无菌注射用水重构。将该重构溶液转移到500mL输注袋 (0.9%氯化钠注射液或2.5%右旋糖/0.45%氯化钠注射液) 中,以提供约0.2-0.6mg/mL的盐酸苯达莫司汀的终浓度,将其在30分钟或更短的时间内静脉内输注给患者。这种盐酸苯达莫司汀的制剂是以商品名**TREANDA®**商购可得的。

[0102] 上述说明描述了本发明的多个方面和实施方案,包括治疗应用、治疗方法、药物组

合物和药盒。本专利申请特别地考虑了所述方面和实施方案的所有组合和排列。

实施例

[0103] 现在一般性描述的本发明将通过参考以下实施例更容易地被理解,包括这些实施例仅是为了说明本发明的某些方面和实施方案,而不是为了限制本发明。

[0104] 实施例1-使用6,8-双-苄巯基-辛酸治疗人类患者中的复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病或双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤

[0105] 研究设计

[0106] 在患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病(同期组群(cohort) 1)或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤(DHL/THL;同期组群2)的患者中6,8-双-苄巯基-辛酸(CPI-613)的II期临床试验。研究者和受试者对治疗不是致盲(blinded)的。

[0107] 主要目的是确定在作为两个单独的同期组群分析的患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病和双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者中CPI-613的总响应率。次要目的是(a)当在分别分析的患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病(BL)和双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤(DHL)的患者中使用CPI-613时,评价响应的持续时间、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),和(b)评价CPI-613在分别分析的患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病和双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者中的安全性。探索性目的是将主要和次要结果与治疗前生物标志物相关联,包括免疫组织化学和治疗前细胞因子谱的差异(variance)。这些将包括作为种系DNA来源以检查预测毒性或抗性/效力的单核苷酸多态性(SNP)的PBMC,和用于糖酵解/TCA循环以及具有相似特征的其它代谢物的血浆。

[0108] 患者纳入标准

[0109] 在招募之前,患者必须满足所有以下纳入标准:

[0110] 1. 必须 ≥ 18 岁。

[0111] 2. 在招募机构,组织学诊断证实伯基特淋巴瘤/白血病或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤;

[0112] 3. 至少一个之前的治疗线失败。

[0113] 4. 对于伯基特淋巴瘤/白血病或DHL/THL,先前的骨髓移植后失败或不适合或未被选择参与骨髓移植。

[0114] 5. ECOG性能状态(Performance Status) ≤ 3 。

[0115] 6. RECIL标准(2017)定义的可测量的疾病或孤立性骨髓累及(isolated bone marrow involvement)。

[0116] 7. 患者必须从任何先前用抗癌药物、放射疗法或其它抗癌方式(modality)治疗的急性、非血液学、非感染性毒性中完全恢复。来自先前治疗的具有持续的、非血液学、非感染性毒性的患者必须已记录消除至 ≤ 2 级。

[0117] 8. 可用的中心静脉通路(access)(例如,portacath、PICC管线或等同物)。

[0118] 9. 在招募之前 ≤ 2 周获得的实验室值必须证实如下定义的足够的肝功能、肾功能和凝血:

[0119] • 天冬氨酸氨基转移酶(AST/SGOT) $\leq 5 \times$ 正常上限(ULN)

[0120] • 丙氨酸氨基转移酶(ALT/SGPT) $\leq 5 \times$ ULN

[0121] • 总胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (除非与溶血或吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 相关)。

[0122] • 肌酐酞清除率 $\geq 40 \text{ mL/min}$, 通过24小时肌酐清除率或者由改进的Cockcroft = Gault方程 (使用理想体重 [IBM] 代替重量) 计算: $\text{CRCL} = (140 - \text{年龄}) \times \text{IBM (kg)} \times [0.85 \text{ (如果是女性)}] / [(72 \cdot \text{血清肌酐酞 (mg/dL)})]$

[0123] • 国际标准化比值 (INR) 必须 < 1.5 。由于血小板减少症的发生, 患有凝血病的患者不应参与。服用抗凝血剂的患者应该为短效疗法 (例如低分子量肝素) 而不是口服抗凝血剂。

[0124] • 白蛋白 $\geq 2.0 \text{ g/dL}$ (或 $\geq 20 \text{ g/L}$)

[0125] 10. 在研究期间, 具有生育潜力的女性 (即, 绝经前或未手术绝育的女性) 必须使用可接受的避孕方法 (禁欲、宫内节育器 [IUD]、口服避孕药或双屏障装置 (double barrier device)), 并且必须在治疗开始之前2周内具有阴性血清或尿妊娠测试。

[0126] 11. 在参与研究期间, 女性必须同意停止母乳喂养。

[0127] 12. 在研究期间, 能生育的男性必须实施有效的避孕方法, 除非存在不育症的记录。

[0128] 13. 患者必须具有能运转的中心静脉通路装置或愿意且适合进行其放置。

[0129] 患者排除标准

[0130] 有资格用于本研究的患者一定不能满足以下标准中的任何一个:

[0131] 1. 在前3个月已经接受了用于干细胞支持 (support) 的化疗方案的患者。

[0132] 2. 尽管目前治疗, 但临床上不稳定的任何医学病症 (即, 不受控制的感染)。

[0133] 3. 血小板 $< 50,000/\text{mm}^3$, 除非可归因于淋巴瘤 (伯基特淋巴瘤或DHL/THL) 的骨髓累及。注意: 骨髓 $25,000 - 50,000$ 的患有白血病/淋巴瘤的患者将被评估为4级血小板减少症, 除非他们具有高于3级的血小板恢复。如果患者恢复到3级或更高, 则进入血小板 $< 25,000$ 的患者将仅被评估与药物相关的血小板减少症。

[0134] 4. 严重的医学疾病, 诸如显著的心脏病 (例如, 症状性充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛、冠状动脉病、在过去3个月内心肌梗死、不受控制的心律失常、心包疾病或纽约心脏协会III或IV类) 或严重的使人衰弱的肺病, 其将潜在地增加患者的毒性风险。

[0135] 5. 患有活动性 (active) 中枢神经系统 (CNS) 器质性疾病的患者。只要CSF已经被清除超过4周并且患者正在接受维持鞘内/欧马亚贮器内 (intrathecal) 疗法, 就允许患有软脑膜疾病的患者。

[0136] 6. 任何活动性不受控制的出血或出血素质 (bleeding diathesis) (例如活动性消化性溃疡疾病)。

[0137] 7. 任何在研究者看来可能损害他的或她的安全性的病症或异常。

[0138] 8. 预期寿命小于2个月。

[0139] 9. 需要包括手术的任何类型的立即姑息治疗。

[0140] 10. 患有以下任一种的HIV患者: a) 不受控制的HIV感染, 定义为HIV病毒载量 $> 100 \text{ K}$ 拷贝/mL, b) 在过去90天内有记录的机会性感染, c) 在CPI-613治疗开始之前的过去2周内, 用齐多夫定或任何强CYP3A4抑制剂 (例如, 利托那韦或可比司他 (cobicistat)) 进行同时HIV治疗。

- [0141] 11. 将限制患者忍受和/或遵守研究要求的能力的精神疾病或社会状况。
- [0142] 12. 在研究开始2个月内的先前同种异体干细胞移植
- [0143] a. 患有活动性移植物抗宿主病 (active graft-versus-host-disease) 的患者没有资格。接受免疫抑制疗法以预防移植物抗宿主病的患者没有资格。
- [0144] 治疗前评价
- [0145] 在研究治疗之前将进行以下评估
- [0146] 在研究治疗之前：
- [0147] • 在招募机构，组织学诊断证实伯基特淋巴瘤/白血病或具有MYC和BCL2和/或BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤；
- [0148] • 如果可获得，5个FFPE肿瘤载玻片，未染色且石蜡浸渍。
- [0149] 在研究治疗的第1天之前4周内：
- [0150] • 骨髓活检：穿刺活检、抽吸物和细胞标志物。如果在4周的时间窗内，在没有抽吸物和细胞标志物下，已经进行了穿刺活检，则不需要重复。如果正在进行骨髓，则患者应首先签署同意书以允许用于研究样品 (5cc, 在EDTA中)。
- [0151] • PET/CT
- [0152] 在研究治疗的第1天之前2周内：
- [0153] • 筛选评估包括：
- [0154] • 记录先前的药物和治疗
- [0155] • 评估伴随药物 (concomitant medication)
- [0156] • 身体检查和病史
- [0157] • ECOG性能状态
- [0158] • ECG
- [0159] • 实验室测试，包括临床化学和血液学
- [0160] • CBC、综合代谢组 (包括Na、K、Cl、CO₂、Ca、总蛋白、白蛋白、肌酸酐、葡萄糖、BUN、碱性磷酸盐、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素、尿酸、磷、EGFR非洲裔美国人、EGFR非非洲裔美国人、阴离子隙
- [0161] • 具有生育能力的女性的尿液或血清妊娠测试
- [0162] 治疗/干预计划
- [0163] CPI-613的施用描述在下表中。简言之，前两个治疗周期持续14天，所有随后的周期持续21天。在每个治疗周期的第1-5天给予CPI-613 (2,500mg/m²/天)。注意，如果观察到如下所讨论的毒性/副作用，则可以修改CPI-613的剂量。将在门诊患者化疗单位 (unit) 中提供研究治疗。

治疗周期			施用 CPI-613 (2,500 mg/m ² /天)
周期		天	
[0164]	中 断 第 1 和 2 周期 (14-天周期)	第 1-5 天	经 2 小时(+ /-10 分钟), 经由中心静脉导管 IV 输注 CPI-613 2,500 mg/m ²
		第 6-14 天	没有治疗
[0165]	中 断 第 3 周期及以上 (21-天周期)	第 1-5 天	经 2 小时(+ /-10 分钟), 经由中心静脉导管 IV 输注 CPI-613 2,500 mg/m ²
		第 6-21 天	没有治疗

[0166] 在每个剂量水平下, CPI-613 的量基于患者的 BSA。BSA 值将基于筛选期间采集的身高和体重计算, 并且在整个研究中使用该 BSA 值。除非在研究期间体重从基线的变化 > 10%。此时, 应该基于新的体重和身高修正 BSA。新的 BSA 值将从那时起用于研究的剩余部分, 除非体重另外变化 > 10%, 这将需要 BSA 的另外修正。

[0167] 允许对包括腹泻和恶心的药物相关症状的伴随和预防性治疗。支持性治疗可以包括止吐药、止泻药、退热药、抗过敏药、抗高血压药、镇痛药、抗生素、别嘌呤醇和其它诸如血液制品和骨髓生长因子。所有伴随药物必须被记录在电子数据库 eCRF 中。当在本研究中时, 患者不能接受任何标准的或研究性的用于癌症的治疗 (除 CPI-613 之外), 或用于任何适应症的任何其它研究性药物。

[0168] 在治疗前的起始 24 小时, 所有患者将接受别嘌呤醇, 并在整个诱导周期 1 和 2 中继续接受。别嘌呤醇的最小剂量为每日 300mg p.o.。其它措施诸如采用侵袭性 IV 水合 (aggressive IV hydration) 和/或拉布立酶 (rasburicase) 的住院治疗将由研究者自行决定。

[0169] 毒性/副作用

[0170] 不良事件 (AE) 是研究受试者中任何不适当的医学上发生的事, 并且不一定与 CPI-613 具有因果关系。因此, AE 可以是任何不利的和非预期的体征 (包括实验室发现)、症状或疾病, 其暂时与参与研究性研究相关, 无论是否被认为与药物相关。除了新事件之外, 在受试者签署参与的同意书之后发生的预先存在的病症的严重性或频率的任何增加都被认为是 AE。这包括任何副作用、损伤、毒性或敏感性反应。

[0171] 只要可能, 不良事件的通用术语标准 (CTCAE) 版本 5.0 应该用于定义事件和用于评估 AE 的严重性。任何代表 CTCAE 级别变化的事件都需要在 CRDB 中报告。这包括实验室值的任何变化。CTCAE v. 5.0 可以在癌症疗法评价项目 (CTEP) 网站上找到: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm。对于 CTCAE

中没有充分提出的AE,可以使用下面的严重性表。

[0172]	严重性	描述
	1级-轻度	短暂的或轻度不适; 活动没有限制; 不需要医学干预/治疗。
	2级-中度	活动有轻度至中度限制—可能需要一些辅助; 不需要或需要最少的医学干预/治疗。
	3级-重度	活动有明显限制, 通常需要一些辅助; 需要医学干预/治疗, 可能需要住院治疗。
	4级—危及生命的	活动有极大限制, 需要显著的辅助; 危及生命(立即死亡风险); 需要显著的医学干预/治疗, 很可能需要住院治疗或临终关怀。
	5级—致命的	死亡

[0173] 在受试者签署参与研究的同意书之前有开始日期的任何病症、实验室异常或身体发现都被认为是实质上预先存在的, 并且是受试者的病史的一部分。

[0174] 在受试者签署参与研究的同意书之后有开始日期的所有AE (例如, 任何新事件或预先存在的病症或实验室发现的严重性或频率的恶化) 必须迅速记录在合适的总结中。事件的细节必须包括严重性、与研究药物的关系、持续时间、采取的行动和后果。如果不期望改善, 则被认为与研究程序相关的所有AE必须随后消退 (resolution) 或稳定。

[0175] 应该从受试者签署同意书的时间直到最后一次研究干预后30天报告AE。此外, 研究者应该报告在该时间段之后可能发生的任何AE, 所述AE被认为具有与研究干预相关的合理可能性。如果受试者在接受任何研究干预之前中止了研究, 则必须通过研究结束的访视 (end-of-study visit) 报告AE。完全消退然后再复发的AE应该被记录为新AE。对于在最后一次研究干预后少于30天完成研究结束的访视的受试者, 应该通过电话尝试跟踪进行中的AE并记录在受试者的来源中。在最后一次治疗后30天继续的AE应该在来源上具有研究者关于该事件已经稳定或预期没有改善的说明。

[0176] 主要研究者负责评价所有AE、获得支持性记录、以及确定事件的记录是足够的。使用NCI CTCAE分级量表v5.0给不良事件指定严重性等级并记录。

[0177] 考虑到用CPI-613治疗伯基特淋巴瘤和其它血液学恶性肿瘤的数据有限, 以下是在治疗其它类型癌症的现有CPI-613研究中看到的最常见毒性。在先前研究中, CPI-613的常见副作用包括恶心、白细胞减少、中性粒细胞 (中性粒细胞减少症)、疲劳和升高的碱性磷酸酶 (ALP)。在先前研究中, CPI-613的偶见的副作用包括腹泻、呕吐、血红蛋白 (贫血)、肝功能测试异常 (胆红素升高、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高)、低钠血症、血尿症、血白蛋白减少、厌食症、味觉障碍、低血钙症、潮热 (flushing fever)、血小板减少症、注射部位反应、淋巴细胞减少、高血糖症、肌酸酐升高和低钾血症。在先前研究中, CPI-613的罕见但严重的副作用包括感染、弥散性血管内凝血、肌钙蛋白升高和肾衰竭。

[0178] 对于周期期间的治疗中断, 将继续遵循每个周期的21天时间表。如果由于毒性, 不能弥补错过的CPI-613剂量, 但是如果这是由于日程 (例如, 运输或恶劣天气), 则可以弥补

错过的CPI剂量。对于延迟新周期的日程开始的治疗中断,当毒性已经根据需要消退以允许新周期开始时,则治疗的重新开始日变成下一周期的第1天。对于归属为至少部分与CPI-613相关的毒性,剂量调整将如下表中概述的。4级非血液学毒性必须 ≤ 7 天。将从对CPI-613 50%剂量减少发生的任何3-4级非血液学毒性的研究中移除患者。

[0179]

毒性和强度	支持性护理和剂量调整指南
恶心，急性(常见)	
1 级或 2 级 (如果无法忍受或持续性 2 级对支持性护理无响应，则遵循 3 级指南)	维持剂量和时间表。排除其他原因。利用包括 5-HT3 拮抗剂的抗恶心药物。
3-4 级 4 级毒性必须 ≤ 7 天	排除其他原因。利用包括 5-HT3 拮抗剂的抗恶心药物。 中断 CPI-613 给药直至消退至 1 级或基线，并将 CPI-613 剂量减少 50%。
腹泻(常见)	
1 级	维持剂量和时间表。排除包括药物作用的其他原因。根据机构指南用抗腹泻药治疗。
2 级	排除包括药物作用的其他原因。根据机构指南用抗腹泻药治疗。中断 CPI-613 给药直至消退至 1 级或基线。 对于第一次出现，重新开始当前剂量的 CPI-613。对于 ≥ 第二次出现，将剂量减少 25%。
3 级或 4 级 4 级毒性必须 ≤ 7 天	中断 CPI-613 给药直至消退至 1 级或基线且患者是临床上稳定的。将 CPI-613 剂量减少 50%。
肾衰竭	
1 级	维持剂量和时间表。
2 级	维持剂量直至消退至 1 级或基线，并以 25% 的剂量减少重新开始给予 CPI-613。

[0180]

毒性和强度	支持性护理和剂量调整指南
> 3 级 4 级毒性必须 ≤ 7 天	维持剂量直至消退至 1 级或基线，并以 50% 的剂量减少重新开始给予 CPI-613。
非血液学不良事件	
1 级	维持剂量和时间表。
2 级	维持剂量直至消退至 1 级或基线，并以 25% 的剂量减少重新开始给予 CPI-613。
3 级或 4 级 4 级非血液学毒性 必须 ≤ 7 天	维持剂量直至消退至 1 级或基线，并以 50% 的剂量减少重新开始给予 CPI-613。
血液学不良事件	
1-3 级	维持剂量和时间表。按照机构指南，利用生长因子和输血支持性护理。
4 级持续 < 7 天	维持剂量和时间表。按照机构指南，利用生长因子和输血支持性护理。
4 级持续 ≥ 7 天	维持剂量直至消退至 3 级或更低，并以 50% 的剂量减少重新开始给予 CPI-613。

[0181] 从预期的第2周期第1天中断研究治疗超过14天将导致从研究中移除。如果任何随后的周期被延迟超过21天，将导致从研究中移除。

[0182] 治疗响应/结果评估的标准

[0183] 肿瘤响应

[0184] 在第3周期之后，使用PET/CT，使用用于评估淋巴瘤（见下表）和/或骨髓活检（取决于治疗医师指示的疾病部位）的响应的RECIL标准评估肿瘤响应。对于患有可测量疾病的患者，将进行PET响应和疾病测量。对于仅患有通过PET检测不到的髓疾病的患者，PET上任何骨病变（lesion）的发展也将用重复骨髓活检进行评价。如果治疗医师确定疾病进展（progression）已经发生，则将患者从研究中移除。如果治疗医师确定患者患有稳定的疾病或已经具有良好的响应，则这些患者将继续用CPI-613治疗另外四个周期（大约十二周）。此时，患者将经历如上所述的疾病的重新评估。由治疗医师确定已经进展的患者将从研究中移除，而确定患有稳定的疾病或良好的响应的那些将继续，随后在第一年每4个周期继续重新成像，直到疾病进展或患者退出研究。

[0185] 疾病响应的评估将是治疗医师的责任，并且应该基于放射学和/或病理学发现和性能状态。

- [0186] 响应评估的时间表
- [0187] 对于患有通过PET/CT扫描可检测到的疾病的患者：PET/CT扫描将在基线、CPI-613的第3个周期之后和此后直到研究治疗的第一年的每4个维持的周期时进行。
- [0188] 没有患有通过PET/CT扫描可检测到的疾病的患者：PET/SC扫描将仅在基线时进行，然后如治疗医师所指示的。
- [0189] 具有骨髓累及的患者：在基线时、CPI-613的第3个周期之后和此后直到研究治疗的第一年的每4个维持周期进行骨髓活检。
- [0190] 没有骨髓累及的患者：骨髓活检在基线时进行，然后如治疗医师所指示的。
- [0191] RECIL 2017：淋巴瘤中的响应评估标准：

[0192]

目标病变的直径总和从最低点的变化百分比					
	完全响应 (CR)	部分响应 (PR)	轻微响应 (MR) ^a	稳定的 疾病 (SD)	疾病的进展 (PD)
从基线 的变化 百分比	所有目标 病变完全 消失,并且 所有结 (node) 的 长轴 < 10mm	目标病 变的最长 直径总和 降低 ≥30% 但不是 CR	目标病 变的最长 直径总和 降低 ≥10% 但不是 PR(< 30%)	目标病 变的最长 直径总和 降低 < 10%或 增加	目标病 变的最长 直径总 和增加 >20%。 对于治疗 后测量<15 mm

[0193]

	目标病变的直径总和从最低点的变化百分比				
	完全响应 (CR)	部分响应 (PR)	轻微响应 (MR) ^a	稳定的 疾病 (SD)	疾病的进展 (PD)
	目标病变的最长直径总和降低 ≥30%(PR), 并且具有标准化的FDG-PET。			≤20%。	的小淋巴结, 最小绝对增加 5mm, 且长直径将超过 15 mm。 出现新病变
FDG-PET	标准化的FDG-PET (Deauville 得分 1-3)	阳性 (Deauville 得分 4-5)	任意	任意	任意
骨髓累及	未累及	任意	任意	任意	任意
新病变	无	无	无	无	有或无

[0194] FDG-PET, [¹⁸F]2-氟-d-脱氧-D-葡萄糖正电子发射断层成像;

[0195] CT, 计算机断层成像

[0196] a. 暂定的类别

[0197] 总生存期

[0198] 在治疗终止后, 将经由办公室访视和/或电话联系来监测OS。OS和PFS将从治疗的第一天计算。OS的持续时间将被测量直到死亡日期或随访检查。从记录第一个客观响应的日期开始直到通过PET/CT和/或骨髓活检评估的第一个进展的体征, 测量响应的持续时间(通过PFS评价)。

[0199] 定义可评价的患者

[0200]	仅对于毒性可评价	患者接受至少 1 剂量的 CPI-613，由于疾病的进展以外的任何原因在进行第一次响应评估之前离开研究。 临床进展或放射照相的证据将被认为疾病的进展，并且患者将是对于响应可评价的。由于毒性而离开研究且没有响应评估(例如，早期治疗相关死亡率)的患者将被认为是无响应者。
	对于毒性和响应可评价	必须应用以下选项之一； -患者接受至少 1 剂量的 CPI-613，离开用于疾病的进展的研究。临床进展或放射照相的证据将被认为是疾病的进展。 -保持治疗直到根据方案的第一次响应评估的任何患者

[0201] 从研究中移除的标准

[0202] 患者将继续研究治疗，除非出现以下情况之一：按照治疗医师的观点，患者显示疾病进展；根据研究者的判断出现来自CPI-613的不可接受的毒性；如果周期2比预期的周期2第1天延迟了超过14天；如果任何后续事件从周期X第1天延迟超过21天；患者撤回同意书；处理研究者的判断—因为继续参与该研究不是患者的最佳利益而从该研究中撤出患者；间发的疾病，诸如与该研究正在研究的预期疾病无关的病症、损伤或疾病，其使得继续治疗不安全或不可能定期随访；患者病症的一般或特定变化，其使得患者不适合进一步的研究性治疗；不服从研究性治疗、方案所需的评价或随访访视；研究主办者终止临床试验；死亡；失去跟进；妊娠或阳性妊娠测试。

[0203] 当在该试验期间终止治疗时，研究者应该努力联系患者并进行最终评价。此外，必须记录从研究中撤出的原因。

[0204] 生物统计学

[0205] 考虑到3年内总共34名患者的疾病的罕见性，在多机构环境中，增加率估计为大约10名患者/年。同期组群将同时增加并被分别分析。同期组群1：患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病的患者 (n=17)。同期组群2：患有复发性或难治性的DHL的患者 (n=17)。

[0206] 对于每个同期组群：使用Simon最佳两阶段设计 (Simon,1989) 用于该研究。在没有这种干预的情况下，对任何目前单一或组合可用的药剂的响应率基本上不存在，并且观察到的任何响应将对患者群体有益。因此，我们假设当前率 (current rate) 为0.05 (大约0) 的零假设，其将针对25%总响应率的单侧替换进行测试。在第一阶段中，将增加9名患者。如果经过周期3，1名或更多参与者经历了响应，则研究将继续至第二阶段，否则研究将由于缺乏效力而停止。在第2阶段期间，我们将增加另外8名患者，总共17名。如果在17名患者中观察到3名或更多患者的响应，则将拒绝干预无效的零假设。这种设计产生0.05的I型错误率和80%的效能。另外，在前9个研究参与者已经完成两个完整的周期或已经离开研究之后，将进行毒性中期分析。如果前9名患者中的4名或更多名发展为4级毒性，则由于毒性将停止研

究。如果17名患者中的7名或更多名患者发展为4级毒性,则该治疗也被认为毒性太大而不能进一步研究。这种中期分析对于各种真实毒性率具有以下操作特征。

[0207]	真实毒性率	0.20	0.26	0.32	0.38	0.44	0.50
	声明治疗毒性太大的 概率	0.099	0.227	0.401	0.591	0.758	0.879

[0208] 还将跟踪和分析参与者的无进展生存期和总生存期的次要结果。在完成CPI-613治疗之后,通过常规随访访视监测参与者的生存期长达六个月。将在CPI-613的总响应率(CR、PR和SD)的估计值周围计算置信区间。我们将使用Kaplan-Meier方法来分析无进展生存期和总生存期。

[0209] 本研究的主要目的是确定CPI-613在患有复发性或难治性的伯基特淋巴瘤/白血病和双重打击弥漫性大B细胞淋巴瘤的患者中的总响应率,所述患者作为两个单独的同期组群进行分析。第一次评估在周期3之后。按照临床研究标准,只有达到第一次评估时间点的患者才可评估响应。在第一次响应评估之前由于毒性而离开研究的患者将不被替代,但将被认为是无响应者,以便确定主要终点。

[0210] 总响应率(ORR)将被定义为完全响应(CR)率+部分响应(PR)率+轻微响应(MR)率+稳定的疾病(SD)率,如按照RECIL标准(Younes等人,“International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017),”Ann Oncol 2017mdx097.doi:10.1093/annonc/mdx097)所确定的。稳定的疾病将被记录在2次连续评估中。

[0211] 将计算具有客观响应的那些患者的响应持续时间,所述计算使用Kaplan-Meier方法,处理研究结束(如检查的)时仍响应的那些患者。

[0212] 无进展生存期(PFS)被定义为从第一个周期的日期直到疾病进展、撤回主动参与研究的同意书、失去跟进、死亡(由于任何原因)或研究结束(如检查的)(无论哪个最早)的时间。将通过Kaplan Meier方法分析PFS。

[0213] 总生存期(OS)被定义为从第一个周期的日期直到死亡日期、撤回主动参与研究的同意书、失去跟进、或研究结束(如检查的)(无论哪个最早)的时间。将通过Kaplan Meier方法分析OS。

[0214] 安全性将通过不良事件、身体检查、生命体征和临床实验室测试来评估。所有AE将使用不良事件的NCI通用术语标准(CTCAE)版本5.0进行监测和分级。将汇编不良事件的描述和概述表。将使用MedDRA将不良事件编码到系统器官类别和优选术语中。

[0215] 探索性目的:使用针对类别标志物的Fisher精确检验和针对连续标志物的Wilcoxon秩和检验,将响应率与治疗前生物标志物相关联,包括IHC和细胞因子谱的差异。使用Cox比例风险模型,将响应持续时间、PFS和OS与上述生物标志物相关联。

[0216] 6,8-双-苄巯基-辛酸的施用

[0217] 在施用之前,用无菌注射用5%右旋糖(D5W)将6,8-双-苄巯基-辛酸在1M三乙醇胺水溶液中的溶液从50mg/mL稀释至低至4mg/mL。在用D5W稀释之后,溶液是澄清的,具有8.4-8.8的pH。在每个周期的第1-5天,经2小时,经由中心静脉导管将6,8-双-苄巯基-辛酸的D5W

溶液作为IV输注施用。

[0218] 实施例2-使用6,8-双-苄巯基-辛酸治疗人类患者中的复发性或难治性的T细胞非霍奇金淋巴瘤或经典型霍奇金淋巴瘤

[0219] 研究设计

[0220] 描述了I期临床试验,其评估了递增剂量的6,8-双-苄巯基-辛酸(CPI-613)与苯达莫司汀组合在患有复发性或难治性的T细胞NHL或经典型霍奇金淋巴瘤的患者中的安全性和效力。主要目的是测定当与苯达莫司汀组合使用时CPI-613在患有复发性和难治性的经典型HL或T细胞非霍奇金淋巴瘤的患者中的MTD,并评价CPI-613+苯达莫司汀组合的安全性。探索性目的是(a)评价源自修订的国际工作组(IWG)标准和用于皮肤淋巴瘤的国际皮肤淋巴瘤(Olsen标准)的响应率(RR)和疾病控制率(DCR), (b)评价总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),以及源自修订的IWG标准的RR和DCR相对于OS和PFS之间的可能相关性,以及(c)评估骨髓活检,以及完全响应(CR)相对于骨髓活检评估(例如,根据形态学没有白血病细胞浸润(clear of infiltration of leukemic cells),和/或根据免疫组织化学白血病细胞呈阴性)之间的可能相关性。

[0221] 每个治疗周期为4周(参见下表)。在第1-4天,经2小时,经由中心导管静脉内(IV)输注递增剂量的CPI-613。在每个治疗周期的第4天和第5天,经10分钟IV输注90mg/m²的苯达莫司汀。在第4天,当施用CPI-613和苯达莫司汀时,在施用CPI-613之后立即给予苯达莫司汀。如果临床指示,每名患者将被治疗长达6个周期。

[0222] 先前有限暴露于苯达莫司汀(少于2个周期)的患者将在研究期间和非研究期间(Both on and off study)接受总计6个周期的苯达莫司汀。如果患者在招募进本研究之前已经具有1个周期(2次给药)的苯达莫司汀,那么在周期6中苯达莫司汀将保持(held)。如果患者在招募进本研究之前接受2个周期的苯达莫司汀,那么在周期5和6中苯达莫司汀将保持。

[0223] 每4周治疗周期中CPI-613和苯达莫司汀的时间安排

[0224]

	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
第 1 周	CPI-613	CPI-613	CPI-613	CPI-613 苯达莫司汀	苯达莫司汀
第 2 周					
第 3 周					
第 4 周					

[0225] 本研究采用2阶段剂量递增方案来测定当与苯达莫司汀组合使用时CPI-613在患有复发性或难治性的T细胞NHL和经典型HL的患者中的MTD,如下所述。由于单臂(arm)设计,患者的分配将不是随机的。

[0226] 在单患者(single-patient)方案中,将根据剂量水平增加单患者。CPI-613的起始剂量将是2,000mg/m²,并且其将与苯达莫司汀组合给予。如果没有毒性归属于很可能或明确与CPI-613相关,或者如果根据国家癌症研究所(NCI)不良事件的常见毒性标准(CTCAE)毒性≤1级,CPI-613的剂量水平将递增(增量250mg/m²)。如果归属于很可能或明确与CPI-

613相关的毒性>1级,则将触发传统的剂量递增阶段。即使在2个同期组群(即2,500mg/m²同期组群)之后没有观察到归属于很可能或明确地与CPI-613相关的毒性,传统的剂量递增阶段仍然会被触发。因此,单患者剂量递增阶段将增加至多2名患者。

[0227] 如果DLT出现在起始剂量为2,000mg/m²的2名患者中,则剂量递增方案将重新开始并修订起始剂量为500mg/m²。

[0228] 患者必须在开始下一同期组群之前完成整个4周的治疗周期。如果指示患者另外的治疗过程,那么CPI-613将与过程1中相同地对该患者给药。未完成整个周期的患者对于MTD不是可评价的,但对于毒性仍是可评价的。

[0229] 在该传统的剂量递增阶段中进行的所有CPI-613剂量递增将用250mg/m²的增量进行。传统剂量递增方案中第一同期组群的CPI-613的剂量水平与单患者剂量递增方案中最后一个同期组群中使用的相同。在该阶段每个同期组群中的患者数量最初将为3,包括在单患者剂量递增方案中观察到>1级毒性的第一名患者。如果在单患者剂量递增方案中没有观察到归属于很可能或明确与CPI-613相关的毒性,则传统剂量递增阶段的起始剂量将是2,500mg/m²。如果在任何同期组群中没有患者发展出剂量限制性毒性(DLT,参见以下定义),则在3名患者的同期组群中剂量递增将继续。然而,如果在任何剂量水平的患者(无论是3名预期患者中的第一名、第二名还是第三名)中观察到DLT,则该同期组群将被扩大至最多6名患者。如果在最多6名患者的之外另外的患者中没有观察到DLT,则对于每个随后的同期组群,剂量递增程序将继续在3名患者中。然而,一旦在任何剂量水平下的总共2名患者中观察到DLT,即使最后一个同期组群患者的总数可能少至2名,CPI-613的给药也将立即停止。剂量递增将被认为是完整的。在2名或更多名患者中诱导DLT的剂量水平被认为高于MTD,而紧挨在<2名患者中诱导DLT的剂量水平下方的剂量水平被认为是MTD。

[0230] 一旦已经测试了3,000mg/m²同期组群,没有观察到在≥2名患者中的DLT的情况下,也认为剂量递增是完整的,因为当作为单一试剂给予时3,000mg/m²是CPI-613的MTD。在MTD招募另外三名患者将,在该剂量水平总共六名预期患者。

[0231] 一旦确定了可能的MTD剂量,则该剂量臂可以扩大以允许在该剂量招募多至13名另外的患者,以确定关于该剂量的潜在安全性的更多信息以及收集关于PFS、OS、RR、DCR等的初步数据。

[0232] DLT被定义为任何毒性,至少很可能与CPI-613相关,其满足本段中概述的标准。可清楚地确定与药物无关的事件不被认为是DLT。对于每名患者,DLT评价期是通过周期1(4周)。

[0233] 对于非血液学毒性:

[0234] • 任何非血液毒性≥3级,至少可能与CPI-613相关,除不受医学管理控制的脱发和恶心之外。

[0235] • 任何≥2级毒性,至少可能与CPI-613相关,其在下一周期开始时没有消退至≤1级。

[0236] 对于血液学毒性:

[0237] • 4级中性粒细胞减少症持续超过5天

[0238] • 任何持续时间的发热性中性白细胞减少症(ANC<1.0×10⁹/L,发烧>38.5℃)

[0239] • 4级血小板减少症,或3级血小板减少症伴出血或任何对血小板输注的需要

[0240] • 4级贫血,不能通过潜在疾病解释。

[0241] 直到前述同期组群的所有患者都已经被给予完整的治疗周期(即,4周)才能进行剂量递增至下一个剂量水平。在该试验中不允许患者内剂量递增。没有患者可以参与超过一个同期组群。

[0242] 在扩大同期组群中,CPI-613和苯达莫司汀的周期性施用将保持与如上所述相同。患者将在周期第一周的第1-5天施用化疗,随后三周没有化疗。

[0243] 除非治疗医师另有指示,否则用于扩大同期组群的给药将是固定的,并且将如下表中所述进行。

[0244] 每4周治疗周期中CPI-613和苯达莫司汀的扩大同期组群给药

	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
[0245]	第 1 周 CPI-613: 2500 mg/m ²	CPI-613: 2500 mg/m ²	CPI-613: 2500 mg/m ²	CPI-613: 2500 mg/m ² 苯达莫司汀: 90mg/m ²	苯达莫司汀: 90mg/m ²
	第 2 周				
	第 3 周				
	第 4 周				

[0246] 在第1-4天,经2小时经由中心导管IV输注2500mg/m²的CPI-613。在每个治疗周期的第4天和第5天,经10分钟IV输注90mg/m²的苯达莫司汀。在第4天,当施用CPI-613和苯达莫司汀时,在施用CPI-613之后立即给予苯达莫司汀。如果临床上指示,则每个患者将被治疗多达6个周期。

[0247] 给药延迟和剂量修改

[0248] 1级毒性的出现通常不需要对用于该患者的后续剂量进行剂量修改。然而,如果2级非血液学毒性(包括感染性毒性)发展并被归属于至少很可能与CPI-613相关,则治疗仅在2级毒性已经被降低至1级或更低后才能重新开始,并且将用于该患者的后续剂量的剂量水平降低这样的2级毒性出现剂量的25%。如果3或4级非血液学毒性(包括感染性毒性)发展,则停止对该患者给药,并监测患者从这样的3或4级毒性中的恢复及其可逆性。为了重新开始对已经具有3级或4级毒性的患者的治疗,3级或4级毒性必须被降低至1级或更低,并且用于该患者的后续剂量的剂量水平将被降低至这种3级或4级毒性发生的剂量的50%。如果降低CPI-613的剂量导致没有毒性,则根据治疗医师的判断,患者可以剂量递增至先前的剂量。

[0249] 对于与血清肌酸酐升高或肾功能降低无关但可能与CPI-613相关的不良事件,1级毒性的出现通常不需要对用于该患者的后续剂量进行剂量修改。然而,如果很可能与CPI-613相关的2级毒性(除了恶心之外)发展,则治疗将停止,并且只有在2级毒性已经降低到1

级或更低之后治疗才可以重新开始,并且将对于用于该患者的后续剂量的剂量水平降低这种2级毒性发生的剂量的25%。2级恶心不需要停止治疗或降低剂量。如果很可能与CPI-613相关的3级或4级毒性发展,则停止该患者的CPI-613给药,并监测该患者从这种3级或4级毒性中的恢复和其可逆性。为了对已经具有CPI-613相关的3级或4级毒性的患者重新开始用CPI-613治疗,必须将3级或4级毒性降低到1级或更低,并且用于该患者的后续剂量的剂量水平将被降低到这种3级或4级毒性发生的剂量的50%。

[0250] 对于可能与CPI-613相关的与肌酸酐升高、肾功能降低或线粒体抑制综合征相关的不良事件,即使严重性水平为1级或更高,也将停止患者的给药。只有在毒性已经被降低到0级之后治疗才可以重新开始。如果严重性水平为1级,则用于该患者的后续剂量的剂量水平将降低15%,对于2级毒性后续剂量的剂量水平将降低25%,对于3级或4级毒性后续剂量的剂量水平将降低50%。

[0251] 此外,如果可能与CPI-613相关的毒性是急性肾衰竭,并且严重性水平是3级或4级,则将暂时中止进一步的患者招募,以便能够评估试验的以下方面,并且实施校正措施或方案修改(如果需要):

[0252] • 研究地点和研究者对研究方案的顺应性

[0253] • 评价用于监测肾功能的程序的适合性

[0254] 对于线粒体抑制综合征的特殊注释。

[0255] • 这是一组症状,其可包括高热、低血压、嗜睡、全血细胞减少症、精神状态改变和全身性虚弱和乳酸性酸中毒。如果这种情况发生或疑似发生,则直到症状消退的推荐治疗是:

[0256] oIV L-肉碱50mg/kg/天,每4小时分剂量给予(即每4小时8.3mg/kg)

[0257] o每日叶酸1mg

[0258] o每日硫胺100mg

[0259] 用于苯达莫司汀相关毒性的给药调节

[0260] 在≥4级血液学毒性或临床上显著的2级非血液学毒性的情况下,应该停止施用苯达莫司汀。一旦非血液学毒性已经恢复到1级,则可以根据治疗医师的判断重新开始施用苯达莫司汀。对于经历血液学毒性的患者,一旦计数已经改善(绝对中性粒细胞计数[ANC] $1 \times 10^9/L$,血小板 $75 \times 10^9/L$),可以根据治疗医师的判断重新开始施用苯达莫司汀。然而,如果患者具有与潜在疾病(即骨髓累及或脾隔离症(splenic sequestration))相关的低血计数,则在血计数改善之前,可以根据治疗医师的判断重新开始施用苯达莫司汀。在该点,应该考虑如下所述的剂量降低:

[0261] • 血液学毒性4级毒性:降低剂量30%。

[0262] • 临床上显著的非血液学毒性≥3级毒性:降低剂量30%。

[0263] 在随后周期中剂量重递增可以根据治疗医师的判断来考虑。

[0264] 每个患者的治疗持续时间

[0265] 只要治疗医师认为有临床益处,就应继续用CPI-613治疗,除非或直到:

[0266] • 患者显示疾病进展

[0267] • 尽管剂量降低,来自CPI-613的不可接受的毒性

[0268] • 患者撤回同意书

- [0269] • 研究者判断让患者从研究撤出,因为继续参与研究不是患者的最佳利益。
- [0270] • 潜在疾病(Undercurrent illness):与该研究正在研究的预期的疾病无关的病症、损伤或疾病,其使得继续治疗不安全或不可能定期随访
- [0271] • 使患者不适合进一步研究性治疗的患者病症的一般变化或特定变化
- [0272] • 不顺应研究性治疗、方案所需的评价或随访访视
- [0273] • 终止临床试验
- [0274] 当在该试验期间终止治疗时,研究者应该努力联系患者并进行最终评价。此外,必须记录从研究中撤出的原因。
- [0275] 在离开试验时,一旦从试验中移除患者,将通过随访医师访视监测患者的生存期和研究后癌症治疗。所有患者都将在治疗后被追踪5年,或直到死亡。
- [0276] 患者纳入标准
- [0277] 患者在招募前必须满足所有以下纳入标准:
- [0278] 1.组织学或细胞学证实的T-细胞NHL或经典型HL(即,结节硬化型HL、混合细胞型HL、富于淋巴细胞的经典型HL和淋巴细胞耗尽的HL),其是对已知提供临床益处的标准疗法(包括自体移植)复发性或对其难治性的,但对于其淋巴瘤尚未用苯达莫司汀治疗的。基于PI判断,可以包括对苯达莫司汀暴露有限(少于2个完整周期)的患者。患有经典型霍奇金淋巴瘤的患者必须经历本妥昔单抗和PD-1抑制剂治疗失败。
- [0279] 2.必须具有可测量的疾病(例如,肿瘤块(mass) >1cm或有骨髓累及的迹象)。
- [0280] 3.东部肿瘤合作组(ECOG)性能状态0-2(0ken等人,“Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group,”Am J Clin Oncol.1982;5(6):649-6551982)。
- [0281] 4.预期生存期>3个月。
- [0282] 5.18岁及以上的男性和女性患者。
- [0283] 6.在研究期间,具有生育潜力的女性(即,绝经前或未手术绝育的女性)必须使用可接受的避孕方法(禁欲、宫内节育器[IUD]、口服避孕药或双屏障装置),并且必须在治疗开始之前1周内具有阴性血清或尿妊娠测试。
- [0284] 7.在研究期间,能生育的男性必须实施有效的避孕方法,除非存在不育症的记录。
- [0285] 8.从任何先前的手术开始必须已经过去至少2周。
- [0286] 9.≤2周的实验室值必须为:
- [0287] a.足够的肝功能(天冬氨酸氨基转移酶[AST/SGOT] ≤3x正常上限[UNL],丙氨酸氨基转移酶[ALT/SGPT] ≤3x UNL(如果存在肝转移,则≤5x UNL),胆红素≤1.5x UNL)。
- [0288] b.足够的肾功能(血清肌酸酐≤1.5mg/dL或133μmol/L)。
- [0289] c.足够的凝血(“国际标准化比值”或INR必须≤1.5)
- [0290] 10.在过去的一个月里没有活动性感染的迹象且没有严重感染。
- [0291] 11.心智健全,理解和愿意签署知情同意书形式的的能力。
- [0292] 患者排除标准:
- [0293] 排除具有以下特征的患者:
- [0294] 1.已知脑转移、中枢神经系统(CNS)或硬膜外肿瘤。
- [0295] 2.与HL或NHL无关的第二种恶性肿瘤史,且是完全响应的,并且被他们的医师认为

具有小于30%的复发风险。

[0296] 3. 在开始用研究药物治疗之前的过去2周内,患者接受针对其癌症的任何其它标准或研究性治疗,或针对任何适应症的任何其它研究性试剂。

[0297] 4. 将潜在地增加患者的毒性风险的严重医学疾病。

[0298] 5. 任何活动性不受控制的出血,和具有出血素质(例如活动性消化性溃疡疾病)的任何患者。

[0299] 6. 在用研究药物治疗之前 ≤ 6 个月,腹部瘻管或胃肠穿孔史。

[0300] 7. 孕妇或具有生育能力但没有使用可靠避孕方法的女性(因为CPI-613的致畸潜在性是未知的)。

[0301] 8. 哺乳期女性。

[0302] 9. 在研究期间不愿意实施避孕方法的能生育的男性。

[0303] 10. 任何在研究者看来可能损害患者的安全性的病症或异常。

[0304] 11. 不愿意或不能遵循方案要求。

[0305] 12. 活动性心脏病,包括但不限于症状性充血性心力衰竭、症状性冠状动脉疾病、症状性心绞痛、症状性心肌梗死或症状性充血性心力衰竭。

[0306] 13. 在登记前 < 3 个月,具有心肌梗死史的患者。

[0307] 14. 在过去的一个月内,有活动性感染的迹象或严重感染。

[0308] 15. 患有已知HIV感染、乙型肝炎或丙型肝炎的患者。

[0309] 16. 在CPI-613治疗开始前的过去2周内已经接受任何类型癌症免疫治疗的患者。

[0310] 17. 需要包括手术的任何类型的立即姑息治疗。

[0311] 18. 白蛋白 $< 2.0\text{g/dL}$ 或 $< 20\text{g/L}$ 。

[0312] 治疗前筛选测试

[0313] 在研究治疗之前进行以下评估:

[0314] 在研究治疗的第1天之前4周内:

[0315] • 肿瘤评估,和任选的血液和血清样品。(注意:如果在参与该试验之前已经在该时间段内进行了评估,则可以使用来自该评估的结果。)

[0316] 在研究治疗的第1天之前2周内:

[0317] • 病史、身体检查、生命体征、身高、体重、ECOG、症状和药物的评价、临床化学、血液学、凝血、尿分析和肌钙蛋白I。

[0318] 在研究治疗的第1天之前1周内:

[0319] • 具有生育能力的女性的妊娠试验

[0320] 安全性评估

[0321] CPI-613和苯达莫司汀的安全性将基于以下评估:评价症状;生命体征;ECOG性能状态和生存期;临床化学(利用Cockcroft-Gault公式评估肾功能);血液学;凝血;肌钙蛋白I;和ECG。

[0322] 所有安全性评估测试都在筛选期间进行(在用CPI-613治疗前2周内进行)。与周期1相关,临床化学、血液学和凝血在给药CPI-613前24小时内进行,并且在给药CPI-613前仅需要肌酸酐结果。对于肌钙蛋白I,在完成CPI-613施用之后1小时进行评估。在施用CPI-613后立即进行生命体征评估,并且仅当临床指示时才重新检查。对于凝血测试(INR和PTT),它

们在每个周期的第1天进行。对于肌酸酐和BUN,在每次CPI-613给药的24小时内检查它们。除了周期1之外。将在每个周期之前的5天内进行身体检查和生命体征、ECOG性能状态、症状和药物评价。将在每个周期的第1天评估临床化学、血液学、凝血 (INR和PTT) 和肌钙蛋白I。

[0323] 抗肿瘤效力评估

[0324] 经由在基线和每2个周期后进行的成像扫描 (PET/CT与专用的CT (IV造影)) 和骨髓活检评估抗肿瘤效力。如果临床上指示,则可以获得额外的评估。

[0325] 将使用修订的国际工作组 (IWG) 标准 (Cheson BD等人,“Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma,”J Clin Oncol.2007;25 (5) :579-586) 对疾病进行分期。CR、PR、SD和PD为下表中定义的。还将计算RR (CR和PR的组合率) 和DCR (CR、PR和SD的组合率)。

[0326]	响应	定义	结的块(nodal masses)	脾, 肝	骨髓
--------	----	----	-------------------	------	----

CR	所有疾病的迹象消失	(a) 治疗前 FDG-亲和性(avid)或 PET 阳性; 如果 PET 为阴性, 允许的任何尺寸的块 (b) 易变的 FDG-亲和性或 PET 阴性; 在 CT 上消退至标准尺寸	不可触知, 结节 (nodule) 消失	在重复活检时浸润被清除; 如果形态学不确定, 免疫组织化学应该为阴性
PR	可测量的疾病消退, 且没有新的部位	至多 6 个最大主要块的 SPD 降低 $\geq 50\%$; 其他结的尺寸没有增加 (a) 在治疗前 FDG-亲和性或 PET 阳性; 在先前累及的部位一个或多个 PET 阳性 (b) 易变的 FDG-亲和性或 PET 阴性; 在 CT 上消退	结节的 SPD 降低 $\geq 50\%$ (对于最大横向直径的单个结节); 肝或脾的尺寸没有任何增加	如果在治疗之前为阳性, 则不相关; 应该指定细胞类型。
[0327] SD	不能达到 CR/PR 或 PD	(a) 在治疗之前 FDG -亲和性或 PET 阳性; 在先前的疾病部位 PET 阳性, 且在 CT 或 PET 上没有新的部位 (b) 易变的 FDG-亲和性或 PET 阴性; 在 CT 上之前病变的尺寸没有变化		
复发性疾病或 PD	任何新变的或累及部位最低增加 $\geq 50\%$	出现任何轴中 > 1.5 cm 的新病变, 超过一个结的 SPD 增加 $\geq 50\%$, 或之前鉴定短轴 > 1 cm 的结的最长直径增加 $\geq 50\%$, FDG -亲和性淋巴瘤中病变 PET 阳性或 PET 阳性(在治疗之前)	在任何前述病变的 SPD 中从最低点增加 $\geq 50\%$	新的或再发性的累及

[0328] CR, 完全缓解; FDG, [^{18}F]2-氟-d-脱氧-D-葡萄糖; PET, 正电子发射断层成像; CT, 计算机断层成像; PR, 部分缓解; SPD, 产物的直径总和; SD, 稳定的疾病; PD, 进展性疾病。

[0329] 将使用International Society on Cutaneous Lymphomas标准 (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," J Clin Oncol. 2011; 29 (18): 2598-2607) 对皮肤淋巴瘤患者的疾病进行分期。CR、NI、PR、PD和SD的定义如下所示。还显示了TNMB分期中每个组分 (即皮肤、结、内脏和血

液)的响应标准,其将被用于定义整体响应(GR)。

[0330]

整体响应得分					
整体得分*	定义	皮肤	结	血液	内脏
CR	疾病的所有临床迹象完全消失	CR	所有类别都具有 CR/NI		
PR	可测量的疾病消退	CR	所有类别都不具有 CR/NI 且没有类别具有 PD		
		PR	没有类别具有 PD, 且如果任何类别在基线时累及, 则至少一个具有 CR 或 PR		
SD	不能达到代表所有疾病的 CR、PR 或 PD	PR	没有类别具有 PD, 且如果任何类别在基线时累及, 则任何类别中都没有 CR 或 PR		
		SD	任何类别中 CR/NI、PR、SD, 且没有类别具有 PD		
PD	进展性疾病		任何类别中 PD		
复发	之前 CR 中再发性疾病		任何类别中复发		

[0331] *缩写:CR,完全响应;NI,非累及;PR,部分响应;PD,进展性疾病;SD,稳定的疾病。

[0332]

皮肤中的响应	
响应	定义
完全响应	100%消除皮肤病变*
部分响应	在仅患有 T ₁ 、T ₂ 或 T ₄ 皮肤病的患者中, 皮肤病从基线消除 50% - 99%且没有新肿瘤(T ₃)
稳定的疾病	在仅患有 T ₁ 、T ₂ 或 T ₄ 皮肤病的患者中, 皮肤病从基线增加 < 25% 至消除 < 50%且没有新肿瘤(T ₃)
进展性疾病 [†]	皮肤病从基线增加 > 25%, 或
	在仅患有 T ₁ 、T ₂ 或 T ₄ 皮肤病的患者中有新肿瘤(T ₃), 或
	丧失响应: 在完全或部分响应的那些中, 皮肤得分增加大于最低点加 50%基线得分的总和
复发	完全响应的那些中任何疾病再发

[0333]

淋巴结中的响应*	
响应	定义
CR	通过用于评估在基线时的淋巴结的方法, 所有淋巴结现在最大横向(长轴)直径 $\leq 1.5\text{cm}$, 或淋巴瘤的活检阴性; 另外, 分类为 N_3 且在基线时其长轴 $\leq 1.5\text{cm}$ 和其短轴 $> 1.0\text{cm}$ 的淋巴结现在必须是其短轴 $\leq 1.0\text{cm}$ 或淋巴瘤的活检阴性
PR	基线时每个异常淋巴结的 SPD 累积降低 $\geq 50\%$, 和没有长轴直径 $> 1.5\text{cm}$ 的新淋巴结或没有没有短轴直径 $> 1.0\text{cm}$ 的新淋巴结(如果长轴直径为 $1-1.5\text{cm}$)
SD	未能达到 CR、PR 和 PD 的标准
PD [†]	SPD 从淋巴结基线增加 $\geq 50\%$, 或
	长轴 $> 1.5\text{cm}$ 或短轴 $> 1\text{cm}$ (如果其长轴为 $1-1.5\text{cm}$)的任何新的结, 其在组织学上被证实是 N_3 , 或

[0334]

	丧失响应: 在具有 PR 的那些中淋巴结的 SPD 从最低点增加 $> 50\%$
复发	在组织学上被证实是 N_3 的具有 CR 的那些中长轴 $> 1.5\text{cm}$ 的任何新淋巴结

[0335]

内脏中的响应	
响应	定义
CR	肝或脾或任何器官(在基线时被认为累及)都不应该在身体检查时扩大, 且通过成像被认为正常; 在肝或脾成像时不应该存在任何结节; 任何治疗后块都必须通过活检确定为淋巴瘤阴性
PR	脾或肝结节、或在基线时异常的任何器官中可测量疾病(SPD)消退 $\geq 50\%$; 肝或脾的尺寸没有增加且没有累及新的部位
SD	未能达到 CR、PR 或 PD 的标准
PD*	在基线时累及的任何器官的尺寸(SPD)增加 $> 50\%$, 或
	新器官累及, 或
	丧失响应: 在具有 PR 的那些中任何前述器官累积的尺寸(SPD)从最低点增加 $> 50\%$
复发	在具有 CR 的那些中新器官累及

[0336]

血液中的响应 *	
响应	定义
CR [†]	B ₀
PR [‡]	在基线时具有高肿瘤负荷(B ₂)的患者中血液肿瘤负荷的定量测量从基线减少 > 50%
SD	未能达到 CR、PR 和 PD 的标准
PD [§]	B ₀ 至 B ₂ , 或
	从基线增加 > 50%, 且至少 5,000 个新生物(neoplastic)细胞/μL, 或
	丧失响应: 在基线最初为 B ₂ 的具有 PR 的患者中, 从最低点增加 > 50%且至少 5,000 个新生物细胞/μL

[0337]

复发	在具有 CR 的那些中新生物血液淋巴细胞增加至 > B ₁
----	--

[0338] 在治疗终止后,经由电话联系,将每两个月获得生存期(以及与研究后接受的癌症治疗和疾病状态相关的信息)。也将进行病历记录检查以与每两个月电话呼叫一致,以获得关于迹象和复发的信息(如在CT、PET、活检等上记录的)。

[0339] OS将基于从CPI-613的第一次给药到由于任何原因的死亡的时间来确定。PFS将基于从CPI-613的第一次给药到DP的时间来确定。

[0340] 研究期间进行的特定测试

[0341] ECOG性能状态量表(Oken MM等人,“Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group,”Am J Clin Oncol.1982;5(6):649-655)将用于评估患者的疾病如何进展和评估疾病如何影响患者的日常生活能力。这些量表如下所列。ECOG得分越高,预后越差。

[0342]

等级	ECOG
0	活动自如,能够不受限制地进行疾病前的所有性能。
1	重体力活动受限,但能走动和能从事轻体力或坐立性质的工作(例如,轻家务工作、办公室工作)。
2	能走动和能完全自理,但不能从事任何工作活动。起床和约超过 50%的清醒时间。
3	仅能有限自理,超过 50%的清醒时间局限于床上或椅子上。
4	完全丧失活动能力。不能自理。完全局限于床上或椅子上。
5	死亡

[0343] 评估的临床化学包括:葡萄糖;BUN;肌酸酐;AST/血清谷草氨基转移酶(SGOT);总蛋白;ALT/血清谷丙氨基转移酶(SGPT);白蛋白;碱性磷酸酶(ALP);Na⁺;K⁺;总胆红素;Cl⁻;Mg;Ca⁺²;P04;和CO₂。

[0344] 血液学包括:全血计数;血红蛋白;分类计数;血细胞比容;和血小板计数。凝血包括INR和部分促凝血酶原激酶时间。心脏安全性包括肌钙蛋白I和ECG。

[0345] 研究药物

[0346] 在每个治疗周期的第4天和第5天,经10分钟IV输注90mg/m²的苯达莫司汀。在第4天,当施用CPI-613和苯达莫司汀时,在施用CPI-613后立即给予苯达莫司汀。

[0347] CPI-613是经2小时经由中心静脉导管以IV输注给予。CPI-613的剂量是按剂量递增的方式。

[0348] CPI-613是轻微光敏的,并提供在10-mL琥珀色玻璃小瓶中。每个小瓶含有10mL浓度为50mg/mL的CPI-613,相当于500mg的CPI-613。CPI-613的药物产品是不含任何颗粒物质的澄清无色溶液。除了正准备用于施用之外,CPI-613应该被储存在2-8°C (36-46°F) 的冷藏下。

[0349] 必须经由IV导管,用D5W通过输注IV施用CPI-613,以约125-150mL/hr的速率运行。为了避免在施用部位和其周围的局部反应,应该经由中心静脉导管施用CPI-613。

[0350] CPI-613可能引起邻苯二甲酸二乙基己酯 (DEHP) 从IV输注装置和IV袋中浸出(leach) (研究COM-003)。因此,含有DEHP的IV输注装置、IV袋或注射器不应该被用于CPI-613的混合或施用。不含DEHP并因此可用于施用CPI-613的IV装置、IV袋和注射器的实例是:

[0351] • 用于注射泵使用的延伸装置:来自MED-RX的所有延伸装置都不含有DEHP。

[0352] • 注射器:Kendall Monoject注射器,所有mono-ject注射器都是无DEHP的。

[0353] 已经进行了相容性研究,表明CPI-613与4个常用的IV输注装置相容。因此,这4种类型的IV输注装置和由相同材料制成的IV输注装置可用于施用CPI-613。这些IV输注装置是:

[0354] • PVC材料-**ADDitIVâ** Primary IV装置,具有Universal Spike,Backcheck阀,2个注射部位,无DEHP且无胶乳,15滴/mL,REF V14453,B Braun Medical Inc.

[0355] • Latex材料-**Interlinkâ** System Secondary Medication装置,10滴/mL,2C7451,Baxter Healthcare Corporation

[0356] • PVC材料-SurshieldTM Safety Winged Infusion装置,0.19mL体积,无胶乳,无DEHP,SV*S25BLS,Terumo Medical Products Hangzhou Co.Ltd.

[0357] • 聚乙烯材料-**Interlinkâ** System Paclitaxel装置,Baxter HealthCare,Non

[0358] • 无DEHP:聚乙烯管,具有0.22微过滤器Item#2C7558,10滴/mL

[0359] 相容性研究已经表明CPI-613药物产品 (50mg/mL) 和用D5W稀释到不同浓度 (1.6-25mg/mL) 的药物产品与如下所列的各种类型的注射器相容。因此,任何这些类型的注射器和由相同材料制成的注射器都可用于施用CPI-613。而且,也可以使用玻璃注射器,因为玻璃(诸如玻璃容器)与CPI-613药物产品相容。

[0360] • Norm-Ject,,聚乙烯桶,聚乙烯活塞,无乳胶 (Henke Sass Wolf GMBH) 注射器

[0361] • Becton Dickinson注射器

[0362] • Terumo注射器

[0363] • Monoject注射器

[0364] • 玻璃注射器

[0365] CPI-613在施用前必须用5%右旋糖水(D5W)从50mg/mL稀释到12.5mg/mL(即,用3份的D5W稀释1份CPI-613)。应该目测检查稀释的药物产品的澄清度。如果观察到混浊、沉淀或着色(不同于无色),则不使用稀释的药物产品给药。在用无菌D5W稀释之后,溶液是澄清的,并具有8.4-8.8的pH。已经发现在室温和冷藏温度下,稀释的CPI-613药物产品稳定24小时。

[0366] CPI-613必须经由IV导管进行IV施用,其是自由流动的且在IV导管的死空间中没有空气,以使CPI-613的血管刺激、炎症和急性毒性最小化。根据动物研究,在CPI-613施用期间,在IV导管的死空间中意外地共同施用额外的空气已经证明了诱导CPI-613急性毒性的潜在性。而且,根据动物研究,在IV施用期间CPI-613意外泄漏到血管周围间隙中,其延长了血管周围组织对CPI-613的暴露,可诱导显著的局部炎症。为了避免在施用部位及其周围的局部反应,CPI-613必须经由中心静脉导管施用。

[0367] CPI-613不必呈推注形式施用,而是用D5W经由中心静脉导管以~0.5mL/min的速率输注,以约125-150mL/hr的速率运行。根据动物研究,这是为了使CPI-613的潜在急性毒性最小化。

[0368] 当施用CPI-613时,必须采取以下预防措施:确认IV管线的放置,以确保CPI-613不泄漏到血管周围间隙中;确认IV管线是自由流动的;确认IV管线没有死空间;如研究方案中指导的,用D5W稀释CPI-613药物产品;通过输注,而不是作为推注施用CPI-613;在施用CPI-613之后,用~10mL的D5W冲洗IV管线以除去残留的CPI-613;和为了避免在施用部位及其周围的局部反应,应该经由中心静脉导管施用CPI-613。

[0369] 在每个剂量水平下,CPI-613的量是基于患者的BSA。BSA值将基于筛选期间采集的身高和体重计算,并且在整个研究中使用该BSA值。除非在研究期间体重从基线的变化>10%。此时,应该基于新的体重和身高修正BSA。新的BSA值将从那时起用于研究的剩余部分,除非体重另外变化>10%,这将需要BSA的另外修正。

[0370] 在进行该研究时,患者不能接受针对其癌症的任何标准或研究性治疗(除了CPI-613和苯达莫司汀之外),或针对任何适应症的任何其它研究性药物。必须记录所有伴随药物(包括商品名和通用名、剂量和给药时间表)。对于患有疾病相关恶心的患者,允许伴随使用止吐药。如果研究受试者在CPI-613输注期间感受到金属味道/味道改变,这有时会导致恶心和呕吐,患者可以服用薄荷糖以使副作用最小化。还应记录薄荷糖的使用,及其使金属味道/味道改变最小化的效力。

[0371] 线粒体抑制综合征的特殊注释。这是一组症状,其可包括高热、低血压、嗜睡、全血细胞减少症、精神状态改变和全身性虚弱和乳酸性酸中毒。如果这种情况发生或疑似发生,则直到症状消退的推荐治疗是:

[0372] • IV L-肉碱50mg/kg/天,每4小时分剂量给予(即每4小时8.3mg/kg)

[0373] • 每日叶酸1mg

[0374] • 每日硫胺100mg

[0375] 对于苯达莫司汀,可根据研究药物的包装插页和临床实践给予药物相关症状的预防性治疗。支持性治疗可以包括止吐药、止泻药、退热药、抗过敏药、抗高血压药、镇痛药、抗生素、别嘌呤醇和其它诸如血液制品和骨髓生长因子。患者可以使用促红细胞生成素用于慢性贫血。研究者可以根据他们的判断利用促红细胞生成因子或血液或血小板输注。

[0376] 不良事件

[0377] DLT定义如下:

[0378] • 对于非血液学毒性:

[0379] o任何非血液毒性 ≥ 3 级,除不受医学管理控制的脱发和恶心之外。

[0380] o任何 ≥ 2 级毒性,其在下一周期开始时没有消退至 ≤ 1 级。

[0381] • 对于血液学毒性:

[0382] o4级中性粒细胞减少症持续超过5天

[0383] o任何持续时间的发热性中性白细胞减少症($ANC < 1.0 \times 10^9/L$, 发热 $> 38.5^\circ C$)

[0384] o4级血小板减少症,或3级血小板减少症伴出血或任何对血小板输注的需要

[0385] o4级贫血,不能通过潜在疾病解释。

[0386] DLT评价期是通过每个患者的周期1(4周)。注:在周期2、3、4、5和6期间必须继续收集毒性以用于数据分析目的。

[0387] 通过引用并入

[0388] 出于所有目的,将本文提及的每篇专利文件和科学论文的全部公开内容通过引用并入。

[0389] 等同物

[0390] 在没有背离本发明的精神或基本特征下,可以以其它具体形式实施本发明。因此,前述实施方案应该被认为在所有方面是说明性的,而不是限制本文所述的本发明。因此,本发明的范围是由附加的权利要求书而不是前述说明书来指定,并且在该权利要求书的等同性的含义和范围内的所有变化均旨在被包括在其中。