

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390275 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.06.27

(22) Дата подачи заявки  
2021.07.06

(51) Int. Cl. C07K 16/30 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 33/00 (2006.01)  
A61K 31/475 (2006.01)  
A61K 31/555 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01)  
A61K 33/243 (2019.01)  
A61K 38/19 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ GD2-ПОЗИТИВНОГО РАКА

(31) 20305766.6

(32) 2020.07.06

(33) EP

(86) PCT/GB2021/051721

(87) WO 2022/008902 2022.01.13

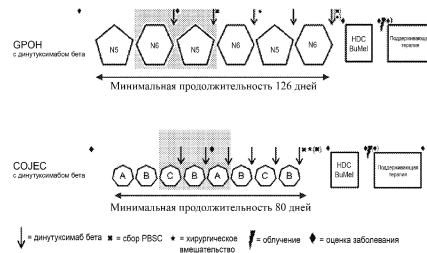
(71) Заявитель:  
ЕЮСА ФАРМА (ЮК) ЛИМИТЕД  
(GB)

(72) Изобретатель:  
Луи Холгер Николаус (DE),  
Ладенштайн Рут (AT)

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения пациенту химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета в комбинации с индукционной химиотерапией. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят в кумулятивной дозе вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup> и/или в дозе вплоть до 100 мг/м<sup>2</sup> на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии, и/или с плотностью лечения вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки.

Схема исследования



A1

202390275

202390275

A1

## СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ GD2-ПОЗИТИВНОГО РАКА

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к индукционной терапии для лечения впервые диагностированной нейробластомы, в частности, включающей индукционную химиотерапию и терапию антителом к GD2.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

После рака головного мозга нейробластома является наиболее частым солидным раком у детей в возрасте до 5 лет. При нейробластоме высокого риска более половины пациентов, получающих стандартную терапию, имеют рецидив и, в конечном итоге, умирают от заболевания. Приблизительно 90% случаев происходят в возрасте от 0 до 6 лет. Во всем мире заболеваемость в промышленно развитых странах составляет около 2000 случаев в год.

За последние 4 десятилетия академическими сотрудничающими группами (GPOH, Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы [SIOPEN] и Детская онкологическая группа [COG]) оценивались различные схемы химиотерапии в данной области лечения с возрастающей интенсивностью и различными комбинациями традиционных химиотерапевтических средств. Большинство схем индукционной химиотерапии включают в себя соединения платины (цисплатин и/или карбоплатин), циклофосфамид, этопозид и винкристин, ингибиторы топоизомеразы (топотекан) и антрациклины.

Многочисленные отчеты продемонстрировали, что достижение полного ответа (CR) после индукционной терапии является одним из наиболее мощных предикторов результата. Это было продемонстрировано в исследовании Европейского регистра трансплантаций костного мозга, в котором достижение CR до высокодозной химиотерапии было независимым предиктором бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) в многопараметрическом анализе (Ladenstein R et al, Bone Marrow Transplant. 2008;41 Suppl 2:S118-27).

Моноклональные антитела к специфическим антигенам все чаще применяют в онкологии. Совершенно иной механизм действия по сравнению с цитотоксическими терапевтическими препаратами сделал их ценным активом при различных онкологических показаниях, как показано предшественниками; например, это трастузумаб, цетуксимаб, бевацизумаб, ритуксимаб и др. Дисиаialogанглиозид GD2 представляет собой гликофинголипид, экспрессируемый в основном на клеточной поверхности. Экспрессия GD2 в нормальных тканях редка и в основном ограничена центральной нервной системой (ЦНС), периферическими нервами и меланоцитами. В раковых клетках GD2 равномерно экспрессируется в нейробластомах и большинстве меланом и в различной степени в саркомах костей и мягких тканей, мелкоклеточном раке легкого, почечно-клеточной карциноме и опухолях головного мозга (Navid *et al.*, Curr Cancer Drug Targets 2010). GD2 также экспрессируется при саркоме Юинга

(Kailayangiri S et al., Br J Cancer. 2012; 106(6):1123 - 1133. doi:10.1038/bjc.2012.57), раке молочной железы (Orsi G et al. Oncotarget 2017; 8:31592–31600), десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли (Dobrenkov K et al. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63:1780–1785) и ретинобластоме (Fleurence J et al. Journal of Immunology Research, Volume 2017, Article ID 5604891, <https://doi.org/10.1155/2017/5604891>). Из-за относительно селективной к опухоли экспрессии в сочетании с его присутствием на клеточной поверхности GD2 представляет собой перспективную цель для иммунотерапии рака на основе антител.

Молекулярные свойства моноклональных антител к GD2, которые были разработаны клинически и получены из 14G2a или 3F8, описаны в Sterner *et al* 2017 Cell Reports 20, 1681–1691. Антитело 14G2a было разработано в виде химерных (мышинных/человеческих) форм, известных как ch14.18, в частности динутуксимаб бета (Qarziba<sup>®</sup>) и динутуксимаб (Unituxin<sup>®</sup>). Независимо созданное мышинное антитело 3F8 было гуманизировано под названием накситамаб. Согласно Sterner (Cell Reports, см. выше), гуманизированное 3F8 имеет кажущийся kD 7,7 нМ для связывания с GD2, предпочтение связывания для GD2 по сравнению со структурой родственного гликана GT2, равное 1500, и предпочтение связывания для GD2 по сравнению с родственной структурой гликана GQ2, равное 200, тогда как Унитуксин имеет кажущийся kD 60 нМ для связывания с GD2, предпочтение связывания для GD2 по сравнению с GT2 >5000 и предпочтение связывания для GD2 по сравнению с GQ2, равное 1000. Эти различия отражают различные связывающие области антител. Динутуксимаб бета, продуцируемый в клетках яичника китайского хомячка (CHO), и Унитуксин, продуцируемый в клетках мышинной гибридомы SP2/0, различаются по характеру гликозилирования. Динутуксимаб бета имеет один N-связанный сайт гликозилирования (Asn 293), и масс-спектрометрический анализ показал, что тяжелая цепь содержит типичные IgG диантеннарные фукозилированные N-гликаны с 0, 1 или 2 остатками галактозы, с меньшей долей гликанов с остатков сиаловой кислоты и олигоманнозы, а также не имеет Gal- $\alpha$ -1,3 Gal, что характерно для экспрессии IgG в клетках CHO (Европейский отчет по оценке лекарственного препарата (EPAR) Комитета по медицинским препаратам, предназначенным для человека (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), относящийся к динутуксимабу бета Apreiron (EMA/263814/2017, 23 марта 2017 г.). Гуманизированный вариант ch14.18, известный как hu14.18K322A, описан в WO2005/070967 и имеет точечную мутацию в Fc-области для снижения комплементзависимой цитотоксичности (CDC), но по-прежнему сохраняет антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Считается, что снижение CDC приводит к уменьшению боли, связанной с лечением антителами. Однако в US 9777068 B2 показано, что способность к цитолизу антитела к GD2, измеренная с помощью анализа CDC, является важной для противоопухолевого эффекта.

Динутуксимаб бета, также называемый ch14.18/CHO или APN311, лицензирован в Европейском союзе (ЕС) при условии дополнительного мониторинга под торговым наименованием Qarziba<sup>®</sup> и вводится в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки в виде 8-часовой или 24-часовой инфузии (Брошюра исследователя по динутуксимабу бета. Версия 3.0 от 14 мая 2019 г.). Динутуксимаб бета показан для лечения нейробластомы высокого риска у пациентов в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа, с последующей

миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой с остаточным заболеванием или без него. Динутуксимаб бета также разрешен в качестве лекарственного средства в Австралии и Израиле. Различные патенты охватывают способы применения динутуксимаба бета, в частности US 9777068 B2, в котором описана схема непрерывной внутривенной инфузии, которая снижает побочный эффект боли; и US 9840566 B2 и US 10294305 B2, в которых описаны схемы лечения, в которых IL-2 не вводят в том же цикле лечения или в общем периоде лечения.

Профили токсичности химиотерапевтических препаратов и моноклональных антител могут перекрываться, и возможен риск неприемлемой токсичности при комбинированном лечении. По этой причине клинические испытания комбинированной химиотерапии и терапии моноклональными антителами, как правило, сосредоточены на пациентах с рецидивирующей и рефрактерной нейробластомой, у которых меньше вариантов лечения и худшие результаты. Набор пациентов в клиническое исследование иринотекана гидрохлорида, темозоломида и динутуксимаба с эфлорнитинном или без него при рецидивирующей или рефрактерной нейробластоме был приостановлен из-за более высокой, чем ожидалось, частоты потери слуха (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03794349>). Даже если клинические испытания на пациентах с рецидивирующей и рефрактерной нейробластомой проходят в соответствии с планом, частота ответа не всегда позволяет прогнозировать ответ у пациентов с впервые диагностированным заболеванием, поскольку ранее леченные опухоли обычно приобретают дополнительные мутации, позволяющие им стать более устойчивыми к дополнительному противоопухолевому лечению, чем опухоли, меньше подвергавшиеся или совсем не подвергавшиеся лечению.

Отдельные антитела к GD2 имеют разные профили токсичности с разными требованиями к дозировке и поддерживающей лекарственной терапии. Поэтому замена одного антитела к GD2 на другое может оказаться невозможной без изменения параметров терапии.

Остается потребность в улучшении схем индукционной химиотерапии для пациентов с впервые диагностированной нейробластомой.

Указание или обсуждение явно ранее опубликованного документа в настоящем описании не обязательно следует рассматривать как подтверждение того, что документ является частью существующего уровня техники или является общеизвестным.

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета

вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup>, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динуктуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динуктуксимаб бета вводят пациенту в дозе вплоть до 100 мг/м<sup>2</sup> на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динуктуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динуктуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

#### ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Схема комбинированной индукционной химиотерапии (СОЈЕС и GPOH) и комбинированной иммунотерапии динуктуксимабом бета. Сокращения: СОЈЕС = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; цикл А = винкристин, карбоплатин, этопозид; цикл В = винкристин, цисплатин; цикл С = винкристин, циклофосфамид, этопозид; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; HDC ВиMeI = высокодозная химиотерапия бусульфаном и мелфаланом; цикл N5 = цисплатин, этопозид, виндесин; цикл N6 = винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин; PBSC = стволовые клетки периферической крови.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента и композиции для применения в этих способах. Нейробластомы представляют собой раковые заболевания, которые начинаются в ранних нервных клетках (называемых нейробластами) симпатической нервной системы, и могут находиться в любом месте этой системы. Большинство первичных опухолей (65%) встречаются в брюшной полости, при этом по меньшей мере половина из них возникает в мозговом веществе надпочечников. Другие распространенные места локализации заболевания включают шею, грудную клетку и таз. Возникающие признаки и симптомы сильно варьируют и зависят от места первичной опухоли, а также от наличия или отсутствия метастатического заболевания и/или паранеопластических синдромов. Международная система стадирования групп риска нейробластомы (INRGSS) представляет собой систему клинической классификации, которая определяется до любого лечения, включая хирургическое вмешательство, на основе предоперационной визуализации. По этой классификации различают 2 стадии локализованного (L1 и L2) и 2 стадии метастатического заболевания (M и MS) (Monclair T et al (2009) J. Clin. Oncol., 27:298-303, 2009). В 2009

году была предложена новая Международная классификация группы риска нейробластомы (INRG) с 4 широкими категориями: очень низкий риск, низкий риск, средний риск и высокий риск на основе оценки следующих прогностических факторов: возраст на момент постановки диагноза (2 пороговых значения, 12 и 18 месяцев), стадия опухоли INRG (L1, L2, M, MS), гистологическая категория, степень дифференцировки опухоли, плоидность ДНК (гиперплоидия/диплоидия), онкогенный статус MYCN (амплифицированный или нет), абберации на хромосоме 11q (наличие/отсутствие) (Cohn SL et al, Journal of Clinical Oncology 2009 27:2, 289-297). В этой системе применяются комбинации семи прогностических факторов риска для определения 16 групп до лечения, стратифицированных с помощью прогностических маркеров в пределах четырех категорий, а именно группы очень низкого, низкого, среднего и/или высокого риска, при этом категории основаны на показателях 5-летней бессобытийной выживаемости (EFS) в 16 группах до лечения. Группы до лечения (обозначенные буквами от А до R) и категории риска обобщены в Pinto NR et al, J Clin Oncol. 20 сентября 2015 г.; 33(27): 3008–3017, как показано в таблице 1.

**Таблица 1. Группы до лечения нейробластомы и категории риска**

Стадия по INRG	Возраст (месяцы)	Гистологическая категория	Степень дифференцировки опухоли	MYCN	Аберрация 11q	Плоидность	Группа риска до лечения
L1/L2		Созревающая смешанная GN, GNB					А (очень низкий)
L1		Любая, за исключением созревающей или смешанной GN GNB		Н/Д			В (очень низкий) К (высокий)
L2	<18	Любая, за исключением созревающей или смешанной GN GNB		Н/Д	Нет Да		Д (низкий) G (средний)
	≥ 18	Узловая нейробластома GN	Дифференцированная	Н/Д	Нет Да		Е (низкий) Н (средний) Н (средний) N (высокий)
M	<18		Слабо дифференцированная или недифференцированная	Н/Д		Гипердиплоид	F (низкий)
	<12			Н/Д		Диплоид	I (средний)
	От 12 до <18			Н/Д		Диплоид	J (средний)
	<18			Амплифицированный			О (высокий)
	≥ 18						Р (высокий)

Стадия по INRG	Возраст (месяцы)	Гистологическая категория	Степень дифференцировки опухоли	MYCN	Аберрация 11q	Пloidность	Группа риска до лечения
MS	<18			Н/Д	Нет		C (очень низкий)
					Да		Q (высокий)
				Амплифицированный			R (высокий)

Под впервые диагностированной нейробластомой подразумевается первый диагноз нейробластомы у пациента, по поводу которого пациент еще не получал никакого лечения нейробластомы. Впервые диагностированная нейробластома может подпадать под любую из классификаций заболеваний INRGSS или может быть диагностирована любым другим клинически приемлемым способом. Как правило, пациент с впервые диагностированной нейробластомой начинает лечение в течение нескольких недель после постановки диагноза, однако не предполагается, что термин «впервые диагностированный» подразумевает какое-либо ограничение интервала между постановкой диагноза и лечением.

Способы можно применять подходящим образом для лечения нейробластомы высокого риска в соответствии с классификацией высокого риска Международной классификации группы риска нейробластомы (INRG), как описано в Pinto NR et al, см. выше. В частности, группы до лечения K, N, O, P, Q и R идентифицированы как относящиеся к классификации высокого риска, при этом способы могут быть применены для лечения пациентов в любой из этих групп, которые могут быть определены как любой пациент с амплифицированной нейробластомой MYCN (отличной от стадии L1 в соответствии с INRGSS) или любой пациент старше 12 месяцев на момент постановки диагноза заболевания стадии M. Подходящие пациенты могут представлять собой группу P до лечения (т. е. стадия M в соответствии с INRGSS, возраст не  $\geq 18$  месяцев) и обычно <18 лет.

Способы включают введение химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту с впервые диагностированной нейробластомой в комбинации с индукционной химиотерапией, причем динутуксимаб бета состоит из 2 легких цепей (220 аминокислот) и 2 тяжелых цепей (443 аминокислоты) и относится к подклассу IgG1. Моноклональное антитело включает константные области человека для тяжелой цепи IgG1 и легкой цепи каппа, наряду с переменными областями мыши, специфически нацеленными на GD2 человека. Относительная молекулярная масса интактного антитела составляет приблизительно 150000 дальтон. Кодировочные нуклеотидные последовательности и аминокислотные последовательности химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета представлены в US 9777068 B2. В частности, нуклеотидная последовательность легкой цепи представлена как SEQ ID NO.1, нуклеотидная последовательность тяжелой цепи представлена как SEQ ID NO.2, аминокислотная последовательность легкой цепи представлена как SEQ ID NO. 3 и последовательность аминокислот тяжелой цепи представлена как SEQ ID NO. 4. Первые 60 нуклеотидов SEQ ID NO. 1 или SEQ ID NO. 2 кодируют сигнальный пептид тяжелой или легкой цепи соответственно. Первые 20 аминокислот SEQ ID NO. 3 или 4 представляют собой сигнальный пептид тяжелой или легкой цепи соответственно.

Сигнальные пептиды отщепляются во время посттрансляционного процессинга и не являются частью конечного рекомбинантного белка. Способы производства и состав динутуксимаба бета для клинического применения описаны в Европейском отчете по оценке лекарственного препарата (EPAR) Комитета по медицинским препаратам, предназначенным для человека (CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), по динутуксимабу бета Areiron (EMA/263814/2017, 23 марта 2017 г.).

Препарат, содержащий динутуксимаб бета, может дополнительно содержать соли и ВДИ. В одном варианте осуществления препарат, содержащий динутуксимаб бета, может дополнительно содержать буфер, например, фосфатно-солевой буфер, содержащий указанные соли и ВДИ. Препарат, содержащий динутуксимаб бета, может дополнительно содержать стабилизирующие агенты, консерванты и другие носители или эксципиенты. Препарат, содержащий динутуксимаб бета, может быть лиофилизирован и растворен для применения. В одном варианте осуществления препарат, содержащий динутуксимаб бета, не содержит консервантов и других эксципиентов. Препарат, содержащий динутуксимаб бета, может быть добавлен в инфузионный пакет, например, в инфузионный пакет, содержащий 100 мл 0,9% NaCl и 5 мл 20% сывороточного альбумина человека.

Химиотерапия нейробластомы обычно включает несколько циклов лечения комбинациями лекарственных средств. Под индукционной терапией подразумевается первый (начальный) или единственный курс химиотерапии, проводимый пациенту с впервые диагностированной нейробластомой. Индукционная химиотерапия обычно проводится в сочетании с хирургическим вмешательством. Индукционная химиотерапия может проводиться до или после хирургического вмешательства или хирургическое вмешательство может проводиться между периодами лечения препаратами для индукционной химиотерапии. Хирургическое вмешательство может выполняться более одного раза в сочетании с индукционной химиотерапией. В зависимости от классификации риска лечение может прекратиться после индукционной химиотерапии и хирургического вмешательства. Индукционная терапия обычно применяется при лечении нейробластомы высокого риска, хотя пациенты, отнесенные к группе среднего риска, могут также получать химиотерапию и хирургическое вмешательство (Pinto NR et al, 2015 см. выше). Мультиmodalное стандартное лечение впервые диагностированной нейробластомы высокого риска может включать индукционную химиотерапию, мегатерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство и консолидирующую терапию. Текущее лечение нейробластом высокого риска можно разделить на 3 отдельные фазы (Maris JM. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2202-2211. doi:10.1056/NEJMra0804577): (i) индукция ремиссии интенсивной химиотерапией. После ответа на химиотерапию обычно предпринимают попытку резекции первичной опухоли. (ii) Консолидация ремиссии с помощью миелоаблативной химиотерапии, которая пытается устранить минимальное остаточное заболевание с помощью летальных доз химиотерапии с последующим быстрым восстановлением с помощью аутологичных гемопоэтических клеток-предшественников для репопуляции костного мозга. (iii) Поддерживающая фаза, применяемая для лечения потенциального минимального остаточного заболевания (MRD) после HSCT для снижения риска рецидива (Matthay KK et al. [опубликованное исправление содержится в *J Clin Oncol.* 10 июня 2014 г.;32(17):1862-3]. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1007-1013. doi:10.1200/JCO.2007.13.8925), например, с помощью динутуксимаба бета и



изотпротинина, молекулы, которая индуцирует конечную дифференцировку клеточных линий нейробластомы.

В общем, во время индукции пациенты получают 5–8 циклов химиотерапии, включая соединения платины, алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы (Smith, V., & Foster, J. (2018). High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. *Children* (Basel, Switzerland), 5(9), 114. <https://doi.org/10.3390/children5090114>). Другими широко применяемыми агентами являются антимицротрубочковые агенты и антрациклины. Подходящие соединения платины могут включать цисплатин, карбоплатин и/или оксалиплатин. Подходящие алкилирующие агенты могут включать циклофосфамид, дакарбазин, мехлорэтамин, хлорамбуцил, темозоламид, мелфалан и/или ифосфамид. Подходящие агенты топоизомеразы могут ингибировать топоизомеразу I или топоизомеразу II. Подходящие ингибиторы топоизомеразы I могут включать иринотекан, топотекан и/или камптотecin. Подходящие ингибиторы топоизомеразы II могут включать этопозид, доксорубин, эпирубин, даунорубин и/или митоксантрон. Антрациклины представляют собой класс сильнодействующих и широко применяемых цитотоксических препаратов, полученных из антибиотиков, которые ингибируют синтез ДНК и РНК путем интеркалирования между парами оснований цепи ДНК/РНК. Они создают опосредованные железом свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК и клеточные мембраны, и ингибируют топоизомеразу II. Подходящие антрациклины могут включать доксорубин, эпирубин, даунорубин и/или митоксантрон. Подходящие антимицротрубочковые агенты включают алкалоиды барвинка, которые получают из растения барвинок (*catharanthus rosea*), и таксаны, которые получают из коры тихоокеанского тиса (*taxus*). Подходящие алкалоиды барвинка представляют собой винкристин, винбластин, винорелбин и/или виндесин. Подходящие таксаны включают паклитаксел и/или доцетаксел. Под индукционной химиотерапией подразумевается любая химиотерапия, включающая по меньшей мере один агент, выбранный из по меньшей мере трех из четырех классов, а именно соединений платины, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы и микротрубочковых агентов. Соответственно, индукционная химиотерапия содержит от 1 до 10 циклов, например от 5 до 8 циклов. Подходящие количества циклов могут составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов.

Схемы индукционной химиотерапии, которые были исследованы, приведены в таблице ниже.

Из них 3 наиболее эффективных схемы индукционной химиотерапии стали стандартом лечения в различных географических регионах.

Быстрая схема COJEC является предпочтительной европейской индукционной схемой от группы SIOPEN, описанной в Ladenstein R et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3516-3524. Быстрая схема COJEC продемонстрировала улучшение в исследовании фазы 3 HRNBL1 по сравнению с модифицированным MSKCC/COG N7. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>). В быстрой индукционной схеме COJEC более высокие разовые дозы выбранных препаратов, чем при стандартной индукционной схеме, вводят в течение значительно более короткого периода лечения с более короткими интервалами между циклами (Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 19;(5):CD010774. doi: 10.1002/14651858.CD010774.pub2).

Таблица 2. Схемы индукционной химиотерапии

Режим	График	Выживание	Доказательный уровень
<b>COG A3973</b> <b>Kreissman</b> <b>Lancet Oncol</b> (n=486)	Чередующийся CAV + P/E x 6	5-летняя EFS 38% 5-летняя OS 50%	Проспективное исследование с одной группой
<b>NB97/GPOH</b> <b>Berthold</b> <b>Lancet Oncol</b>	Чередующийся N5 + N6x6	3-летняя EFS 39% 3-летняя OS 58%	Проспективное исследование с одной группой
<b>ENG55</b> <b>Pearson</b> <b>Lancet Oncol</b> (n=262)	ОPEC/OJEC в сравнении с COJEC	5-летняя EFS 18,2% в сравнении с 30,2% (p=0,022)	Рандомизированное исследование
<b>CCG3971</b> <b>Matthay</b> <b>NEJM</b>	5 циклов CDDP, DOX, VP, CPM	3-летняя EFS 30 % 3-летняя OS 45 %	Проспективное исследование с одной группой <sup>1</sup>
<b>ANBL0532/COG</b> <b>Park</b> <b>JCO</b>	T/Cx2, P/E, CAV, P/E, CAV	3-летняя EFS 51 % 3-летняя OS 68 %	Проспективное исследование с одной группой
<b>HR-NBL1/SIOPEL</b> <b>Ladenstein</b> <b>Предварительные результаты</b> (n=607)	Быстрый цикл COJEC в сравнении с модифицированным N7 (CAV + P/E x 5)	3-летняя EFS 39% в сравнении с 39% (p=0,805)	Рандомизированное исследование
<b>NB2004-HR/GPOH</b> <b>Berthold</b> <b>Предварительные результаты</b>	n5/N6 x 6 vs N8/N5/N6 x 8	Группа N5/N6: 3-летняя EFS 36%	Рандомизированное исследование

Предпочтительной немецкой схемой с 1997 г. является GPOH (Немецкое общество детской онкологии и гематологии) NB2004 N5/N6, которая включает 6 чередующихся циклов химиотерапии N5 (цисплатин, этопозид и виндесин) и N6 (ифосфамид, винкристин, дакарбазин и доксорубицин) (Simon T et al. Klin Padiatr. 2017;229(3):147-67.6; и Berthold F, Lancet Oncol. 2005;6(9):649-58). Полные ответы (ПО) или очень хорошие частичные ответы были достигнуты у 55% пациентов.

Предпочтительная индукционная схема в США от Детской онкологической группы (COG) (программа ANBL0532) описана в Park JR et al, J Clin Oncol 2011;29(33):4351-57; и <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567567>. ANBL/COG включает 2 цикла топотекана и циклофосфида (400 мг/м<sup>2</sup>/сут) в течение 5 дней с последующими 4 циклами полихимиотерапии (схема Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга [MSKCC], включающая чередование цисплатина/этопозида и циклофосфида плюс доксорубицин/винкристин).

«Период лечения» конкретным препаратом или лечением в контексте настоящего документа означает период времени, в течение которого пациенту вводят указанный конкретный препарат или лечение. Например, если химиотерапевтический препарат вводят в течение 8 дней подряд, после чего в течение 2

дней химиотерапевтический препарат не вводился, то период лечения химиотерапевтическим препаратом составляет 8 дней.

В контексте настоящего документа термин «цикл лечения» означает курс из одной или более процедур лечения или периодов лечения, который повторяется по регулярному графику и может включать период перерыва. Например, лечение в течение 8 дней с последующим 2-дневным перерывом составляет 1 цикл лечения. Цикл лечения может быть повторен либо идентично, либо в измененном виде, например, с другой дозой или графиком, или с другими дополнительными видами лечения. «Интервал лечения» представляет собой интервал между началом и завершением цикла лечения.

«Общее время лечения» означает период времени, включающий все циклы лечения. Как описано выше, циклы лечения могут включать периоды времени без лечения (интервалы, в течение которых пациенту не вводят никаких лекарственных средств, т. е. никакой химиотерапии, никаких антител, никаких других препаратов). Таким образом, в контексте настоящего документа общее время лечения может также включать указанные интервалы отсутствия лечения в пределах циклов лечения. Например, если пациент получает 8 циклов лечения по 10 дней, то общее время лечения составляет 80 дней. Общее время лечения может включать по меньшей мере 1 или 2 или более циклов, или вплоть до 12 циклов. В одном варианте осуществления общее время лечения включает 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 циклов.

Под введением химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета в сочетании с индукционной химиотерапией подразумевается, что антитело к GD2 вводят в течение общего времени лечения индукционной химиотерапией. В рамках данного цикла лечения антитело к GD2 и химиотерапевтический препарат(-ы) можно вводить одновременно, последовательно или отдельно. В контексте настоящего документа термин «одновременно» означает, что препараты должны быть приняты вместе в по меньшей мере один день лечения, и они могут быть или не быть составлены в виде одной композиции. Термин «одновременно» также включает частичное перекрытие дней лечения, в которые вводят препараты. Например, химиотерапевтический препарат(-ы) можно вводить в течение одного или более последовательных дней, а затем в последующие последовательные дни можно вводить как химиотерапевтический препарат(-ы), так и антитело к GD2. «Последовательно» означает, что препараты вводят в последовательные дни лечения, но не в один и тот же день лечения. Например, химиотерапевтический препарат(-ы) можно вводить в течение одного или более последовательных дней, а антитело к GD2 можно вводить в течение непосредственно следующего за ним одного или более последовательных дней. В контексте настоящего документа «отдельное» введение означает, что антитело к GD2 и химиотерапевтический препарат(-ы) вводят в рамках одной и той же общей схемы дозирования, при этом они не вводятся в один и тот же день. Например, химиотерапевтический препарат(-ы) могут вводить в течение одного или более последовательных дней, затем может быть один или более дней, в течение которых не вводят ни химиотерапевтический препарат(-ы), ни антитело к GD2, а затем в один или более последующих дней могут вводить антитело к GD2. Как правило, антитело к GD2 вводят одновременно с химиотерапевтическим препаратом(-ами), при этом чаще всего периоды лечения антителом к GD2 и химиотерапевтическим препаратом(-ами) частично перекрываются.

В соответствии с первым аспектом изобретения химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе вплоть до  $500 \text{ мг/м}^2$ . Под «кумулятивной дозой» понимается общая доза, которую вводят во время общего времени лечения. Единицы дозы выражены в  $\text{мг/м}^2$ , где площадь (в  $\text{м}^2$ ) относится к площади поверхности тела пациента (ПТТ). Например, если площадь поверхности тела пациента составляет  $0,7 \text{ м}^2$ , то кумулятивная доза  $500 \text{ мг/м}^2$  будет составлять 350 мг.

Соответственно, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе по меньшей мере  $100 \text{ мг/м}^2$ , например, от 100 до  $200 \text{ мг/м}^2$ , от 200 до  $300 \text{ мг/м}^2$ , от 300 до  $400 \text{ мг/м}^2$  или от  $400 \text{ мг/м}^2$  до  $500 \text{ мг/м}^2$ . Также предусмотрен любой промежуточный диапазон, например, от 100 до  $400 \text{ мг/м}^2$  или от 200 до  $400 \text{ мг/м}^2$ .

В соответствии со вторым аспектом химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в дозе до  $100 \text{ мг/м}^2$  на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии. Динутуксимаб бета не обязательно вводят во время всех циклов индукционной химиотерапии. Его можно вводить во время всех циклов, кроме первых 2 циклов, или всех циклов, кроме первого цикла, или всех циклов индукционной химиотерапии. Исключение динутуксимаба бета из первого цикла или первых 2 циклов может улучшить переносимость схемы лечения, поскольку пациенты могут начать адаптироваться к токсичности химиотерапевтического препарата(-ов) после 1 или 2 циклов.

В одном варианте осуществления химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая одинакова для всех циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета. Например, динутуксимаб бета можно вводить в дозе на цикл, которая составляет по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 50 до  $70 \text{ мг/м}^2$  на цикл или от 60 до  $80 \text{ мг/м}^2$  на цикл. Подходящие дозы на цикл могут составлять  $20 \text{ мг/м}^2$ ,  $30 \text{ мг/м}^2$ ,  $40 \text{ мг/м}^2$ ,  $50 \text{ мг/м}^2$ ,  $60 \text{ мг/м}^2$  или  $70 \text{ мг/м}^2$ .

В другом варианте осуществления динутуксимаб бета можно вводить в дозе на цикл, которая варьируется вплоть до  $20 \text{ мг/м}^2$ , например, вплоть до  $10 \text{ мг/м}^2$  между различными циклами, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета. Выбор изменения дозы динутуксимаба бета между циклами может быть основан на профилях токсичности различных циклов данной индукционной химиотерапии. Например, динутуксимаб бета можно вводить в дозе на цикл по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл для всех циклов, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл для

одного или более циклов и от 60 до 80 мг/м<sup>2</sup> на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб. Для любой из вышеперечисленных схем может быть подходящим образом назначена средняя точка данного диапазона. Например, для диапазона от 20 до 40 мг/м<sup>2</sup> на цикл подходящая доза динутуксимаба бета будет составлять 30 мг/м<sup>2</sup>.

Любой из вышеуказанных признаков дозы на цикл, определенный в отношении второго аспекта изобретения, может быть применен к первому аспекту изобретения. Другими словами, кумулятивная доза вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup>, например по меньшей мере 100 мг/м<sup>2</sup>, например, от 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>, от 200 до 300 мг/м<sup>2</sup>, от 300 до 400 мг/м<sup>2</sup>, или от 400 до 500 мг/м<sup>2</sup> динутуксимаба бета может быть предоставлена в дозах на цикл в соответствии с вариантами осуществления, описанными выше. Кроме того, признаки кумулятивной дозы, определенные в отношении первого аспекта изобретения, могут быть применены ко второму аспекту изобретения. Другими словами, когда динутуксимаб бета вводят в дозах вплоть до 100 мг/м<sup>2</sup> на цикл во время одного или более циклов индукционной химиотерапии, как описано в любом из вышеприведенных вариантов осуществления, кумулятивная доза может составлять вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup>.

В соответствии с третьим аспектом изобретения химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки. Под «плотностью лечения» понимается кумулятивная доза, деленная на общую продолжительность комбинированной индукционной терапии и циклов лечения динутуксимабом бета. Если динутуксимаб бета исключается из одного или более циклов лечения, «общее время лечения динутуксимабом бета» меньше общего времени лечения. «Общее время лечения динутуксимабом бета» измеряют от начала первого до конца последнего цикла лечения, в течение которого вводят динутуксимаб бета. Например, если индукционная химиотерапия включает 8 циклов лечения по 10 дней каждый, а динутуксимаб бета сначала вводят во время третьего цикла, а в конце вводят во время восьмого цикла, то общее время лечения составляет 80 дней, а общее время лечения динутуксимабом бета составляет 60 дней. Таким образом, «плотность лечения» также может определяться как кумулятивная доза, деленная на «общее время лечения динутуксимабом бета». Например, если кумулятивную дозу динутуксимаба бета 180 мг/м<sup>2</sup> вводят в течение шести 10-дневных циклов, то плотность лечения составляет 3 мг/м<sup>2</sup>. Подходящая плотность лечения может составлять по меньшей мере 1 мг/м<sup>2</sup>/сутки, например, от 1 до 2 мг/м<sup>2</sup>/сутки, от 2 до 3 мг/м<sup>2</sup>/сутки или от 3 до 4 мг/м<sup>2</sup>/сутки. Также предусмотрен любой промежуточный диапазон плотности лечения, например, от 1 до 4 мг/м<sup>2</sup>/сутки или от 2 до 4 мг/м<sup>2</sup>/сутки.

Любой из вышеуказанных признаков лечения, определенный в отношении третьего аспекта изобретения, может быть применен к первому аспекту изобретения. Другими словами, кумулятивная доза вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup>, например по меньшей мере 100 мг/м<sup>2</sup>, например, от 100 до 200 мг/м<sup>2</sup>, от 200 до 300 мг/м<sup>2</sup>, от 300 до 400 мг/м<sup>2</sup>, или от 400 до 500 мг/м<sup>2</sup> динутуксимаба бета может быть предоставлена при плотности лечения в соответствии с вариантами осуществления, описанными выше. Любой из вышеуказанных признаков плотности лечения, определенный в отношении третьего аспекта изобретения, может быть применен ко второму аспекту изобретения. Другими словами, когда

динутуксимаб бета вводят в дозах вплоть до  $100 \text{ мг/м}^2$  на цикл во время одного или более циклов индукционной химиотерапии, как описано в любом из вышеприведенных вариантов осуществления, плотность лечения может составлять вплоть до  $5 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ . Кроме того, признаки кумулятивной дозы, определенные в отношении первого аспекта изобретения, могут быть применены к третьему аспекту изобретения. Другими словами, когда динутуксимаб бета вводят с плотностью лечения вплоть до  $5 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , как описано в любом из вышеприведенных вариантов осуществления, кумулятивная доза может составлять вплоть до  $500 \text{ мг/м}^2$ . Наконец, признаки, определенные в отношении второго аспекта изобретения, могут быть применены к третьему аспекту изобретения. Другими словами, когда динутуксимаб бета вводят с плотностью лечения вплоть до  $5 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , как описано в любом из вышеприведенных вариантов осуществления, динутуксимаб бета можно вводить в дозах на цикл в соответствии с вариантами осуществления, описанными выше.

Во всех аспектах изобретения доза динутуксимаба бета может быть выбрана таким образом, чтобы частота дозопонижающей токсичности (DLT) находилась в пределах целевого диапазона. Частота DLT может быть выражена либо как процент пациентов, у которых возникает DLT во время комбинированной химиотерапии и терапии динутуксимабом бета, либо как частота, где 0 — нет пациентов, а 1 — все пациенты. Частота DLT может быть определена в клиническом исследовании, и можно ожидать, что она также будет применяться к последующим пациентам, получающим терапию. Целевая частота DLT может быть установлена для клинического исследования и допустимого диапазона частот DLT. Подходящая целевая частота DLT составляет  $\leq 33\%$  пациентов, а допустимый диапазон частоты DLT составляет  $<39,5\%$ , например  $26,9\% < x < 39,5\%$ . DLT определяется как нежелательное явление, связанное с динутуксимабом бета, возникающее в течение периода оценки DLT в клиническом исследовании, которое приводит к прекращению лечения или соответствует определенным критериям токсичности  $\geq 3$  или 4 степени согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI), версия 5.0. Подходящие критерии описаны в примере.

В любом из аспектов изобретения химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета можно вводить пациенту в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов в сутки в суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$ . Альтернативно, его можно вводить в течение менее 24 часов в сутки, например, в течение от 8 до 24 часов, или в течение 8 часов, или в течение 4 часов. Его можно вводить в суточной дозе менее  $10 \text{ мг/м}^2$ , например,  $5 \text{ мг/м}^2$ . Антитело должно быть получено в стерильных условиях. Соответствующий объем динутуксимаба бета должен быть извлечен из флакона. Рекомендуется отфильтровать раствор антител (0,2–1,2 мкм) до инъекции пациенту либо с помощью инфузионного фильтра во время инфузии, либо путем фильтрации раствора с помощью фильтра для твердых частиц (например, фильтра № MF1830, Impromediform, Германия). Объем антитела обычно добавляют в инфузионный пакет, содержащий 100 мл NaCl 0,9% и 5 мл сывороточного альбумина человека 20%. В любом из аспектов изобретения химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета можно вводить пациенту в последовательные дни цикла до тех пор, пока не будет введена вся доза на цикл химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета.

Боль является ожидаемым побочным эффектом введения динутуксимаба бета, который купируется стандартной профилактикой боли, включая внутривенное введение морфина. В некоторых вариантах осуществления морфин вводят только в течение некоторых, но не всех дней, когда вводят антитело, например, только в первые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней непрерывной инфузии антитела. Дополнительная информация о лечении боли с помощью морфина и других препаратов описана в US 9777068 B2.

Другие препараты могут быть включены в циклы индукционной химиотерапии, такие как изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), соответствующим образом после завершения инфузии динутуксимаба бета. Гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF) может быть включен в качестве поддерживающей терапии для химиотерапии, как описано в отношении приведенных в качестве примера протоколов COJEC и GPOH.

Первый, второй и третий аспекты изобретения были конкретно проиллюстрированы в отношении схемы индукционной химиотерапии, включающей последовательные циклы химиотерапии А (винкристин, карбоплатин и этопозид), В (винкристин и цисплатин), С (винкристин, циклофосфамид и этопозид), В, А, В, С и В, причем циклы составляют по меньшей мере 10 дней. Подходящей схемой является быстрый COJEC, также называемый в настоящем документе просто COJEC (Ladenstein R et al. J Clin Oncol. 2010;28(21):3516-3524). Как правило, циклы химиотерапии при быстром COJEC имеют продолжительность 10 дней, однако циклы могут иметь продолжительность вплоть до 14 дней согласно Smith and Foster, 2018, см. выше. Предусмотрены продолжительности цикла 10, 11, 12, 13 и 14 дней. В соответствии с различными вариантами осуществления химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту (i) в кумулятивной дозе от 120 до 160 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,00 до 2,67 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (ii) в кумулятивной дозе от 160 до 200 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,67 до 3,33 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (iii) в кумулятивной дозе от 190 до 230 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 3,17 до 3,83 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (iv) в кумулятивной дозе от 220 до 260 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 3,67 до 4,30 мг/м<sup>2</sup>/сутки. В варианте (i) выше подходящая кумулятивная доза 140 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 4 цикла по 20 мг/м<sup>2</sup> за цикл и за 2 цикла по 30 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 2,33 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (ii) выше подходящая кумулятивная доза 180 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 6 циклов по 30 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 3,00 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (iii) выше подходящая кумулятивная доза 210 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 3 цикла по 30 мг/м<sup>2</sup> за цикл и за 3 цикла по 40 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 3,50 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (iv) выше подходящая кумулятивная доза 240 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 6 циклов по 40 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 4,00 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В каждом из этих вариантов динутуксимаб бета подходящим образом вводят в течение всех, кроме первых 2 циклов индукционной химиотерапии.

Первый, второй и третий аспекты изобретения были конкретно проиллюстрированы в отношении схемы индукционной химиотерапии, включающей 6 чередующихся циклов химиотерапии N5 (цисплатин, этопозид и виндесин) и N6 (ифосфамид, винкристин, дакарбазин и доксорубицин), причем циклы составляют по меньшей мере 21 день. Подходящая схема представляет собой GPOH (Simon T et al. Klin

Pediatr. 2017;229(3):147-67.6; Berthold F, Lancet Oncol. 2005;6(9):649-58). Как правило, циклы химиотерапии в ГРОН имеют продолжительность 21 день, при этом циклы могут быть более длинными. Предусмотрены продолжительности цикла 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней. В соответствии с различными вариантами осуществления химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту (i) в кумулятивной дозе от 160 до 220 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 1,52 до 2,10 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (ii) в кумулятивной дозе от 220 до 280 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,10 до 2,67 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (iii) в кумулятивной дозе от 280 до 340 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,67 до 3,24 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или (iv) в кумулятивной дозе от 320 до 380 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 3,05 до 3,62 мг/м<sup>2</sup>/сутки. В варианте (i) выше подходящая кумулятивная доза 190 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 2 цикла по 30 мг/м<sup>2</sup> за цикл и за 3 цикла по 50 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 1,81 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (ii) выше подходящая кумулятивная доза 250 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 5 циклов по 50 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 2,38 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (iii) выше подходящая кумулятивная доза 310 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 2 цикла по 50 мг/м<sup>2</sup> за цикл и за 3 цикла по 70 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 2,95 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В варианте (iv) выше подходящая кумулятивная доза 350 мг/м<sup>2</sup> может быть предоставлена за 5 циклов по 70 мг/м<sup>2</sup> за цикл (составляя плотность лечения 3,33 мг/м<sup>2</sup>/сутки). В каждом из этих вариантов динутуксимаб бета подходящим образом вводят в течение всех, кроме первого цикла индукционной химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект комбинированной индукционной химиотерапии и терапии динутуксимабом бета может быть определен как стабилизация заболевания (т. е. отсутствие дополнительного увеличения поражений, опухолевой ткани и/или размера), частичный ответ (т. е. уменьшение поражений, опухолевой ткани и/или размера) и/или полный ответ (т. е. полная ремиссия всех поражений и опухолевой ткани). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект введения динутуксимаба бета может представлять собой увеличение иммунного ответа на опухоль, что определяется, например, увеличением биомаркеров иммунной системы (например, параметров крови, таких как число лимфоцитов и/или число NK-клеток; и/или цитокинов). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект может представлять собой снижение опухолевых маркеров (например, катехоламинов). В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект может быть определен с помощью таких способов, как сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (mIBG), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и/или гистология костного мозга (оцениваемая с помощью аспирационной биопсии или трепанобиопсии).

Соответственно, в любом из аспектов изобретения введение химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета улучшает один или более клинических параметров по сравнению с индукционной химиотерапией, вводимой без химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета. Международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой описаны в Park JR et al J Clin Oncol. 2017;35(22):2580. Подходящие клинические параметры выбирают из частоты общего ответа (ORR), частоты полного ответа (CR), частоты частичного ответа (PR), снижения объема первичной опухоли, балла Кюри, бессобытийной выживаемости (EFS), общей выживаемости (OS), общего ответа во время и после



индукции (первичная опухоль, метастазы), а также частоты метастатического CR и PR. EFS и OS могут быть определены через 3 или 5 лет. ORR включает в себя CR и PR. Клиническое улучшение также может характеризоваться изменениями иммунных параметров во время индукционной терапии для пациентов, также получавших лечение динутуксимабом бета. Подходящие иммунные параметры представляют собой иммунофенотип, комплементзависимую цитотоксичность (CDC) и ADCC.

Полный ответ (CR) может быть дополнительно определен следующим образом:

полное исчезновение всего поддающегося измерению и поддающегося оценке заболевания;

отсутствие новых поражений;

отсутствие связанных с заболеванием симптомов; и/или

отсутствие признаков поддающегося оценке заболевания, включая, например, нормализацию маркеров и/или других аномальных лабораторных показателей.

В некоторых вариантах осуществления все поддающиеся измерению, поддающиеся оценке и не поддающиеся оценке поражения и сайты должны оцениваться с помощью той же методики, что и исходный уровень.

Частичный ответ (PR) может быть дополнительно определен следующим образом:

применяется только к пациентам с по меньшей мере 1 поддающимся измерению поражением;

снижение суммы произведений перпендикулярных диаметров всех поддающихся измерению поражений больше или равно 50% по сравнению с исходным уровнем;

отсутствие прогрессирования поддающегося оценке заболевания;

отсутствие новых поражений.

В четвертом аспекте изобретения предложено химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе по первому аспекту изобретения. В пятом аспекте изобретения предложено химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе по второму аспекту изобретения. В шестом аспекте изобретения предложено химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе по третьему аспекту изобретения. Предпочтительные признаки первого, второго и третьего аспектов изобретения в равной степени применимы к четвертому, пятому и шестому аспектам соответственно.

Предпочтения и варианты для данного аспекта, признака или параметра изобретения следует, если контекст не требует иного, рассматривать как описанные в комбинации с любыми и всеми предпочтениями и вариантами для всех других аспектов, признаков и параметров изобретения.

Все документы полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Варианты осуществления изобретения будут описаны ниже в следующих пронумерованных пунктах:

1. Способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе вплоть до  $500 \text{ мг/м}^2$ , причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.
2. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе по меньшей мере  $100 \text{ мг/м}^2$ , например, от 100 до  $200 \text{ мг/м}^2$ , от 200 до  $300 \text{ мг/м}^2$ , от 300 до  $400 \text{ мг/м}^2$  или от 400 до  $500 \text{ мг/м}^2$ .
3. Способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в дозе вплоть до  $100 \text{ мг/м}^2$  на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.
4. Способ по пункту 3, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в течение всех циклов, кроме первых 2 циклов, или всех циклов, кроме первого цикла, или всех циклов индукционной химиотерапии.
5. Способ по пункту 3 или 4, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая одинакова для всех циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета.
6. Способ по пункту 6, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая составляет по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 50 до  $70 \text{ мг/м}^2$  на цикл или от 60 до  $80 \text{ мг/м}^2$  на цикл.
7. Способ по пункту 3 или 4, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая варьируется вплоть до  $20 \text{ мг/м}^2$ , например вплоть до  $10 \text{ мг/м}^2$  между различными циклами, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета.
8. Способ по пункту 7, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл для всех циклов, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других

циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до 40 мг/м<sup>2</sup> на цикл для одного или более циклов и от 40 до 60 мг/м<sup>2</sup> на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 40 до 60 мг/м<sup>2</sup> на цикл для одного или более циклов и от 60 до 80 мг/м<sup>2</sup> на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб.

9. Способ по любому из пунктов 3–8, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл 20 мг/м<sup>2</sup>, 30 мг/м<sup>2</sup>, 40 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup>, 60 мг/м<sup>2</sup> или 70 мг/м<sup>2</sup> во время одного или более циклов индукционной химиотерапии.

10. Способ по пунктам 1 или 2, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии по схеме дозирования, как определено в любом из пунктов 3–9.

11. Способ по любому из пунктов 3–9, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе, как определено в пункте 1 или 2.

12. Способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

13. Способ по пункту 12, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения по меньшей мере 1 мг/м<sup>2</sup>/сутки, например, от 1 до 2 мг/м<sup>2</sup>/сутки, от 2 до 3 мг/м<sup>2</sup>/сутки или от 3 до 4 мг/м<sup>2</sup>/сутки.

14. Способ по пункту 1, 2 или 10, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения, как определено в пункте 12 или 13.

15. Способ по любому из пунктов 3–9 или 11, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения, как определено в пункте 12 или 13.

16. Способ по пункту 12 или 13, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе, как определено в пункте 1 или 2.

17. Способ по пунктам 12 или 13, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии по схеме дозирования, как определено в любом из пунктов 3–9.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов в день в суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$ .

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в последовательные дни цикла до тех пор, пока не будет введена вся доза на цикл химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что индукционная химиотерапия включает 6 чередующихся циклов химиотерапии N5 (цисплатин, этопозид и виндесин) и N6 (ифосфамид, винкристин, дакарбазин и доксорубин), причем циклы составляют по меньшей мере 21 день.

21. Способ по пункту 20, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в кумулятивной дозе от  $160$  до  $220 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $1,52$  до  $2,10 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $220$  до  $280 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,10$  до  $2,67 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $280$  до  $340 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,67$  до  $3,24 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $320$  до  $380 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $3,05$  до  $3,62 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ .

22. Способ по любому из пунктов 1–19, отличающийся тем, что индукционная химиотерапия включает последовательные циклы химиотерапии А (винкристин, карбоплатин и этопозид), В (винкристин и цисплатин), С (винкристин, циклофосфамид и этопозид), В, А, В, С и В, причем циклы составляют по меньшей мере 10 дней.

23. Способ по пункту 22, отличающийся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в кумулятивной дозе от  $120$  до  $160 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,00$  до  $2,67 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $160$  до  $200 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,67$  до  $3,33 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $190$  до  $230 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $3,17$  до  $3,83 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $220$  до  $260 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $3,67$  до  $4,30 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ .

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что введение химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета улучшает один или более клинических параметров по сравнению с индукционной химиотерапией, вводимой без химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета.

25. Способ по пункту 24, отличающийся тем, что один или более клинических параметров выбирают из частоты полного ответа, частоты частичного ответа, снижения объема первичной опухоли, балла Кюри, бессобытийной выживаемости и общей выживаемости.

26. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе вплоть до 500 мг/м<sup>2</sup>.

27. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в дозе вплоть до 100 мг/м<sup>2</sup> на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии.

28. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения вплоть до 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки, причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

29. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по пунктам 26, 27 или 28, отличающееся тем, что способ лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента имеет любые из дополнительных признаков по пунктам 1–25.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами без каких-либо ограничений.

#### ПРИМЕРЫ

**Пример 1. Исследование фазы 1, комбинирующее динутуксимаб бета со схемами индукционной химиотерапии у пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска**

**Обоснование.** Данное исследование предназначено для определения безопасной и эффективной продолжительности инфузии и уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета в комбинации с различными схемами индукционной химиотерапии (Немецкое общество детской онкологии и гематологии [GPOH] или цисплатином, винкристином, карбоплатином, этопозидом и циклофосфамидом [COJEC]) для лечения пациентов с впервые диагностированной нейробластомой

высокого риска без существенного превышения плотности лечения, ранее установленной для монотерапии динутуксимабом бета. Информацию используют при планировании будущих исследований установленной схемы индукционной химиотерапии с рандомизированным лечением GPOH или COJEC с динутуксимабом бета или без него.

**Таблица 3. Цели и конечные критерии оценки**

Цели	Конечные критерии оценки
Основные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить безопасность и переносимость и определить MTD динутуксимаба бета в комбинации с различными схемами индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC) для лечения пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска в возрасте <math>\geq 18</math> месяцев, как определено стадией M в соответствии с INRGSS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Случаи DLT, связанные с комбинацией динутуксимаба бета со схемами индукционной химиотерапии GPOH или COJEC.</li> </ul>
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Охарактеризовать токсичность индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тип, частота, тяжесть, серьезность и связь АЕ, включая лабораторные отклонения и SAE, с исследуемыми препаратами.</li> <li>Кумулятивная частота смертности, связанной с лечением, и смертности, связанной с заболеванием.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить общий ответ (первичная опухоль, метастазы) в конце индукционной химиотерапии динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общий ответ во время и после индукции (первичная опухоль, метастазы).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить частоту ответа метастатического заболевания на химиотерапию плюс динутуксимаб бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mCR после 2 циклов GPOH и после 4 циклов COJEC.</li> <li>mCR после индукционной терапии.</li> <li>mPR в соответствии с критериями приемлемости для перехода к консолидации с помощью HDC/ASCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>o mPR при заболевании костей: поглощение MIBG (или поглощение FDG-PET для MIBG-невидных опухолей) полностью разрешилось, или балл SIOPEN <math>\leq 3</math></li> </ul> </li> </ul>

	<p>и снижение балла MIBG по меньшей мере на 50% (или <math>\leq 3</math> поражений костей и снижение количества FDG-PET-авидных поражений по меньшей мере на 50% для MIBG-неавидных опухолей).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o mPR при заболеваниях костного мозга: CR и/или MD в соответствии с INRC.</li> <li>o mPR для других метастатических очагов: полный ответ после индукционной химиотерапии +/- хирургическое вмешательство.</li> </ul>
Исследовательские	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить влияние GPOH или COJEC с индукционной терапией динутуксимабом бета на OS пациентов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-летняя и 5-летняя OS, рассчитанная с даты включения в исследование до даты последнего наблюдения или смерти по любой причине.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить влияние GPOH или COJEC с индукционной терапией динутуксимабом бета на EFS пациентов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-летняя и 5-летняя EFS с даты включения в исследование</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Описать токсичность HDC (BuMeI) после получения индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профиль токсичности HDC с BuMeI после получения индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить уровень препарата динутуксимаба бета в конце диффузии в комбинации с индукционной химиотерапией.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля пациентов, у которых достигается концентрация иммунологически активного препарата динутуксимаба бета <math>&gt;1</math> мкг/мл в конце инфузии первого комбинированного цикла лечения.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить долю пациентов, у которых достигается увеличение ответа CDC и ADCC выше исходного уровня в отношении клеточных мишеней LAN-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля пациентов, у которых достигается увеличение ответа CDC и ADCC выше исходного уровня в отношении клеточных мишеней LAN-1 в конце инфузии первого комбинированного цикла (цикл 2 GPOH и цикл 3 COJEC).</li> <li>• Сравнение CDC, ADCC и иммунного</li> </ul>

	фенотипа на исходном уровне и в конце инфузии динутуксимаба бета во всех циклах динутуксимаба бета.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить долю пациентов с повышенным ответом НАСА.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Доля пациентов с повышенным ответом НАСА (конец индукции/до поддерживающей терапии).</li> <li>НАСА: конец индукции (непосредственно до HDC или через 4–6 недель после последней дозы динутуксимаба бета) и конец исследования (до поддерживающей терапии)</li> </ul>

AE = нежелательные явления; ADCC = антителозависимая клеточная цитотоксичность; ASCT = трансплантация аутологичных стволовых клеток; BuMel = бусульфан и мелфалан; CDC = комплементзависимая цитотоксичность; COJEC = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; CR = полный ответ; DLT = дозолIMITирующая токсичность; EFS= бессобытийная выживаемость; FDG = [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; НАСА = человеческое антихимерное антитело; HDC = высокодозная химиотерапия; INRC = международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой; INRGSS = Международная система стадирования групп риска нейробластомы; mCR = метастатический полный ответ; MD = минимальное заболевание; MIBG = (<sup>123</sup>I)-метайодбензилгуанидин; mPR = частота метастатического частичного ответа; MTD = максимально переносимая доза; OS = общая выживаемость; PET = позитронно-эмиссионная томография; SAE = серьезные нежелательные явления; SIOPEN = Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы.

#### Общий план:

Данное исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы 1 динутуксимаба бета в комбинации с 1 из 2 различных схем индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC) в 2 когортах по вплоть до 25 поддающихся оценке пациентов в каждой. В исследование включают пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска, как определено стадией M в соответствии с Международной системой стадирования групп риска нейробластомы (INRGSS), в возрасте ≤18 месяцев и <18 лет.

Запланированные кумулятивные дозы динутуксимаба бета (мг/м<sup>2</sup>) основаны на различном количестве дней лечения GPOH или COJEC. После определения рекомендованного уровня кумулятивной дозы динутуксимаба бета может быть включена подтверждающая когорта из 10 поддающихся оценке пациентов на когорту. Максимальное количество пациентов, которых включают в части исследования, связанные с повышением дозы и подтверждением дозы, составляет 35 поддающихся оценке пациентов для каждой схемы индукционной химиотерапии.

Процесс повышения и снижения дозы, включая количество пациентов, получающих дозу, выполняют по методу байесовского оптимального интервала (BOIN) для определения рекомендованного уровня кумулятивной дозы динутуксимаба бета по мере включения в исследование новых пациентов. Оценка



токсичности для принятия решения о повышении и снижении дозы динутуксимаба бета происходит в течение первых 2 (GPOH) или 3 (COJEC) циклов индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета (фиг. 1). Планируется два повышения уровня кумулятивной дозы и 1 снижение уровня кумулятивной дозы.

Комитет по мониторингу данных (DMC) отвечает за надзор за безопасностью на протяжении всего исследования, а также за решения о выборе дозы и модификации.

Рекомендуемая доза для фазы 2 (RP2D) определяется максимально переносимой дозой (MTD) или максимальным уровнем введенной кумулятивной дозы, если доза MTD не достигнута.

**Количество исследователей и исследовательских центров:**

Ожидается, что в этом исследовании примут участие около 15 исследователей и исследовательских центров.

**Количество пациентов:**

Максимальное количество пациентов, которых включают в части исследования, связанные с повышением дозы и подтверждением дозы, составляет 35 поддающихся оценке пациентов для каждой схемы индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC).

**Группы лечения и продолжительность:**

Для каждого пациента предусматривается период скрининга продолжительностью вплоть до 21 дня, период лечения, состоящий из около 126 дней (когорты GPOH) или 80 дней (когорты COJEC), и визит в конце индукционной терапии. Окончание исследования наступает через 100 дней после высокодозной химиотерапии (HDC)/трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT) или когда пациент начал новое лечение нейробластомы вместо HDC/ASCT, в зависимости от того, что наступит раньше. Запланированная общая продолжительность исследования для каждого включенного в исследование пациента составляет приблизительно 3 года.

Динутуксимаб бета вводят в фиксированной суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в течение запланированного количества дней в каждом цикле лечения (таблица 10 и таблица 11). Комбинация динутуксимаба бета с циклами химиотерапии начинается во втором (когорты GPOH в комбинации с динутуксимабом бета) или третьем (когорты COJEC в комбинации с динутуксимабом бета) цикле химиотерапии. Пациенты в когорте GPOH получают всего 5 инфузий динутуксимаба бета, а пациенты в когорте COJEC получают всего 6 инфузий динутуксимаба бета с их запланированными циклами химиотерапии.

**Таблица 4. Статистические способы**

Выборка для анализа	Описание
Отобранная выборка для анализа	Все пациенты, подписавшие форму информированного согласия (ICF).
Включенная выборка для анализа	Все пациенты из отобранной выборки для анализа, которым назначено исследуемое лечение.

исследуемого препарата	
Полная выборка для анализа эффективности	Все включенные в исследование пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу динутуксимаба бета и для которых есть конкретная оценка эффективности после исходного уровня.
Выборка для анализа безопасности	Все включенные в исследование пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (например, химиотерапии), включаются в анализ параметров безопасности и иммуногенности. Состояние пациентов анализируют в соответствии с лечением, которое они получили.
Выборка для анализа фармакокинетики (PK)	Пациенты из выборки для анализа безопасности, у которых есть по меньшей мере 1 поддающаяся количественному определению концентрация PK, доступная в запланированное время после введения дозы, на которую не ожидается значительного влияния существенного отклонения/нарушения протокола или события.

Размер выборки не основан на статистических соображениях, при этом он является типичным для исследований такого рода и считается достаточным для характеристики распределения запланированных конечных критериев оценки. Любое статистическое тестирование считается исследовательским и описательным. Все доли оценивают с помощью 95% доверительных интервалов.

**Комитет по мониторингу данных:** Да

### 1.1. График проведения мероприятий

Процедуры в рамках исследования и их сроки приведены в таблице 5 (GPOH) и таблице 6 (COJEC).

**Таблица 5 График проведения мероприятий: индукция GPOH с динутуксимабом бета**

	Скр.	Исследования безопасности до цикла <sup>14</sup>	Цикл N5, N6 <sup>18</sup>																	Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>15</sup>	Окончание исследования <sup>16</sup>
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21					
Получение информированного согласия и разрешения <sup>17</sup>	X																					
Соответствие критериям включения	X	X																				

	Скр.	Исследования безопасности до цикла <sup>14</sup>	Цикл N5, N6 <sup>18</sup>																	Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>15</sup>	Окончание исследования <sup>16</sup>
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21					
День																						
и исключения																						
Демографические данные	X																					
<sup>123</sup> I-MIBG SPECT <sup>1</sup>	X																		X	X	X	
МРТ/КТ (головной мозг и первичная опухоль)	X																			X	X	
Два аспирата костного мозга <sup>2</sup>	X																		X	X	X	
Две трепанобиопсии костного мозга	X																		X	X	X	
Метаболиты катехоламинов в моче	X																		X	X	X	
Биопсия опухоли и гистология <sup>3</sup>	X																					
LDH, ферритин	X																					
Амплификация MYCN <sup>4</sup>	X																					
Анализ на беременность <sup>13</sup>	X	X																		X	X	
ВИЧ/HbsAg/ Гепатит С	X																					
Химиотерапия <sup>5</sup>			X	X	X	X	X	X	X	X												
Динутуксимаб бета <sup>6</sup>				X	X	X	X	X	X													
G-CSF <sup>19</sup>										X	X	X	X	X	X	X	X					
Полная история болезни	X																					
Физикальный	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X	

	Скр.	Исследования безопасности до цикла <sup>14</sup>	Цикл N5, N6 <sup>18</sup>																		Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>15</sup>	Окончание исследования <sup>16</sup>	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21							
День																								
осмотр/жизненно важные показатели /вес																								
Рост	X																							
Общее состояние	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	X	X
Оценка боли	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующее лечение <sup>12</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										X	X	X
Эхокардиография <sup>7</sup>	X	X	X																			X	X	X
ЭКГ в 12-ти отведениях <sup>7</sup>	X	X	X																				X	X
Проверка слуха <sup>9</sup>	X	X	X																				X	X
PFT/сатурация O <sub>2</sub> при дыхании воздухом помещения	X																						X	X
Общий анализ крови и биохимия <sup>8, 10</sup>	X	X	X	X <sup>8</sup>							X <sup>8</sup>								X	X		X	X	X
Клиренс креатинина и/или цистатина C <sup>11</sup>	X	X	X																				X	X
Имунофенотипирование <sup>8</sup>	X			X <sup>8</sup>							X <sup>8</sup>													
Генотипирование, полиморфизмы, несоответствие KIR/KIR-лигандов	X																							
РК <sup>8</sup>				X <sup>8</sup>							X <sup>8</sup>													

День	Скр.	Исследования безопасности до цикла <sup>14</sup>	Цикл N5, N6 <sup>18</sup>																	Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>15</sup>	Окончание исследования <sup>16</sup>
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21					
НАСА	X			X															X	X		
CDC и ADCC <sup>8</sup>	X			X <sup>8</sup>						X <sup>8</sup>												

Сокращения: ADCC = антителозависимая клеточная цитотоксичность; ALT = аланинаминотрансфераза; ASCT = трансплантация аутологичных стволовых клеток; AST = аспартатаминотрансфераза; CDC = комплементзависимая цитотоксичность; CRP = с-реактивный белок; КТ = компьютерная томография; ЭКГ = электрокардиограмма; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; НАСА = человеческое антихимерное антитело; G-CFS = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; HDC = высокодозная химиотерапия; HbsAg = поверхностный антиген вируса гепатита В; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; INPC = международная патологическая классификация нейробластомы; KIR = киллерный иммуноглобулин-подобный рецептор, <sup>123</sup>I-MIBG = <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидин; LDH = лактатдегидрогеназа; МРТ = магнитно-резонансная томография; O<sub>2</sub> = кислород; PFT = легочная функциональная проба; PET = позитронно-эмиссионная томография; PK = фармакокинетика; Скр.= скрининг SPECT = однофотонная эмиссионная томография.

- 1 Заменить на PET с [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкозой у пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой.
- 2 Оценка с помощью световой микроскопии, иммуноцитологии. Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой необязательна.
- 3 Гистология и оценка в соответствии с INPC (классификация Shimada) (1).
- 4 Статус MYCN можно определить в биоптате опухоли или инфильтрированных образцах костного мозга.
- 5 Дни лечения химиотерапией варьируются в зависимости от назначенного цикла. Указано максимальное количество дней. Дополнительная информация приведена в разделе 0.
- 6 Дни лечения динутуксимабом бета варьируются в зависимости от назначенного уровня дозы. Указано максимальное количество дней. Дополнительная информация приведена в разделе 0. Подробная информация о времени начала и окончания, перерывах (остановка/повторный запуск), скорости подачи, дате и времени смены препарата для инфузии и т.д. должна быть включена в индивидуальную регистрационную карту (CRF).
- 7 Повторить эхокардиографию до каждого элементом химиотерапии N6, чтобы зафиксировать кардиотоксичность, опосредованную антрациклином.
- 8 Образец должен быть собран в первый день введения динутуксимаба бета (до начала инфузии) и в последний день введения динутуксимаба бета (после окончания инфузии). Следует отметить, что дни цикла зависят от кумулятивной инфузионной дозы, указанной в таблице 8, таблице 10 и пункте 6.2.1; указаны самые ранние/поздние дни. См. таблицу 12 для получения подробной информации о времени сбора образцов крови и временных окнах сбора.

- 9 Повторить проверку слуха каждые 2 элемента цикла химиотерапии N5 для определения ототоксичности.
- 10 Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты с лейкоцитарной формулой (абсолютное число нейтрофилов, абсолютное число лимфоцитов, абсолютное число эозинофилов, абсолютное число базофилов). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С и CRP.
- 11 Клиренс креатинина и/или цистатина С необходимо измерять перед каждым циклом химиотерапии для определения нефротоксичности.
- 12 Требуется документация.
- 13 Анализ на беременность требуется только для пациенток детородного возраста.
- 14 Тесты до начала каждого цикла химиотерапии содержат параметры безопасности, которые могут привести к изменению дозы химиотерапии, и должны быть выполнены заранее. Эти оценки должны быть доступны до первой дозы химиотерапии в день 1. Информация может быть собрана за вплоть до 96 часов до первого введения дозы.
- 15 Окончание лечения соответствует окончанию индукции, визит в клинику может назначаться в течение вплоть до 4 недель после окончания индукции. Для пациентов, которые не продолжают высокодозную химиотерапию после индукции и переходят на альтернативную терапию из-за рефрактерного заболевания, визит завершения индукции также является визитом завершения исследования. Регистрируют подробную информацию о лечении рака после исследования, включая, помимо прочего, поддерживающую терапию (обычно тип и объем/продолжительность лечения рака).
- 16 Окончание исследования наступает через 100 дней после HDC/ASCT или после начала нового лечения нейробластомы вместо HDC/ASCT, в зависимости от того, что наступит раньше. Посещение клиники может назначаться вплоть до 4 недель после EOS.
- 17 Согласие и разрешение получают в соответствии с местными нормативными рекомендациями для педиатрических пациентов.
- 18 Мероприятия в дни с 1 по 21 повторяют для каждого цикла лечения, начиная со 2 цикла лечения, когда начинают вводить динутуксимаб бета.
- 19 Временные точки указывают максимальную продолжительность G-CSF.

**Таблица 6 График проведения мероприятий: индукция СОЈЕС с динутуксимабом бета**

День	Скрининг	Исследования безопасности до цикла <sup>13</sup>	Цикл А, В, С <sup>17</sup>								Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>14</sup>	Окончание исследования <sup>15</sup>
			1	2	3	4	5	6	7	8			
Получение информированного согласия и разрешения <sup>16</sup>	X												
Соответствие	X												

	Скрининг	Исследования безопасности до цикла <sup>13</sup>	Цикл А, В, С <sup>17</sup>								Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>14</sup>	Окончание исследования <sup>15</sup>		
			1	2	3	4	5	6	7	8					
День															
критериям — критерии включения и исключения															
<sup>123</sup> I-MIBG SPECT <sup>1</sup>	X											X	X	X	
МРТ/КТ (головной мозг и первичная опухоль)	X												X	X	
Два аспирата костного мозга <sup>2</sup>	X											X	X	X	
Две трепанобиопсии костного мозга	X											X	X	X	
Метаболиты катехоламинов в моче	X											X	X	X	
Биопсия опухоли и гистология <sup>3</sup>	X														
LDH, ферритин	X														
Аmplификация MYCN <sup>4</sup>	X														
Анализ на беременность <sup>12</sup>	X	X											X	X	
ВИЧ/HbsAg	X														
Химиотерапия <sup>5</sup>			X	X											
Динутуксимаб бета <sup>6</sup>			X	X	X	X	X								
G-CSF <sup>18</sup>				X	X	X	X	X	X	X					
Полная история болезни	X														
Физикальный осмотр/жизненно важные показатели/вес	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	
Рост	X												X	X	
Общее состояние	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	
Оценка боли	X	X	X	X	X	X	X								
Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Сопутствующее лечение <sup>11</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Скрининг	Исследования безопасности до цикла <sup>13</sup>	Цикл А, В, С <sup>17</sup>								Оценка в середине индукции	Окончание лечения <sup>14</sup>	Окончание исследования <sup>15</sup>
			1	2	3	4	5	6	7	8			
Эхокардиография	X										X	X	X
ЭКГ в 12-ти отведениях	X											X	X
Проверка слуха <sup>8</sup>	X	X										X	X
PFT/сатурация O <sub>2</sub> в воздухе помещения	X											X	X
Общий анализ крови и биохимия <sup>7, 9</sup>	X	X	X <sup>7</sup>				X <sup>7</sup>			X	X	X	X
Клиренс креатинина и/или цистатина С <sup>11</sup>	X	X								X	X	X	X
Иммунофенотипирование <sup>7</sup>	X		X <sup>7</sup>				X <sup>7</sup>						
Генотипирование, полиморфизмы, несоответствие KIR/KIR-лигандов	X												
PK <sup>7</sup>	X		X <sup>7</sup>				X <sup>7</sup>						
HACA	X		X									X	X
CDC и ADCC <sup>7</sup>	X		X <sup>7</sup>				X <sup>7</sup>						

Сокращения: ADCC = антителозависимая клеточная цитотоксичность; ALT = аланинаминотрансфераза; ASCT = трансплантация аутологичных стволовых клеток; AST = аспаратаминотрансфераза; CDC = комплементзависимая цитотоксичность; COJEC = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; CRF = индивидуальная регистрационная карта; CRP = с-реактивный белок; КТ = компьютерная томография; ЭКГ = электрокардиограмма; G-CFS = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; HACA = человеческое антихимерное антитело; HDC = высокодозная химиотерапия; HbsAg = поверхностный антиген вируса гепатита В; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; INPC = международная патологическая классификация нейробластомы; KIR = киллерный иммуноглобулин-подобный рецептор, <sup>123</sup>I-MIBG = <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидин; LDH = лактатдегидрогеназа; MPT = магнитно-резонансная томография; O<sub>2</sub> = кислород; PFT = легочная функциональная проба; PET = позитронно-эмиссионная томография; PK = фармакокинетика; Скр.= скрининг SPECT = однофотонная эмиссионная томография.

- 1 Заменить на PET с [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкозой у пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой.
- 2 Оценка с помощью световой микроскопии, иммуноцитологии. Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой необязательна.
- 3 Гистология и оценка в соответствии с INPC (классификация Shimada) (1).



- 4 Статус MYCN можно определить в биоптате опухоли или инфильтрированных образцах костного мозга.
- 5 Дни лечения химиотерапией варьируются в зависимости от назначенного цикла. Указано максимальное количество дней. Дополнительная информация приведена в разделе 0.
- 6 Дни лечения динутуксимабом бета варьируются в зависимости от назначенного уровня дозы. Указано максимальное количество дней. Дополнительная информация приведена в разделе 0. Подробная информация о времени начала и окончания, перерывах (остановка/возобновление), скорости инфузии, дате и времени смены препарата для инфузии и т. д. должна быть включена в CRF.
- 7 Образец должен быть собран в первый день введения динутуксимаба бета (до начала инфузии) и в последний день введения динутуксимаба бета (после окончания инфузии). Следует отметить, что дни цикла зависят от кумулятивной инфузионной дозы, указанной в таблице 8, таблице 11 и пункте 6.2.2; указаны самые ранние/поздние дни. См. таблицу 12 для получения подробной информации о времени сбора образцов крови для ПК и временных окнах сбора.
- 8 Повторить проверку слуха до каждого второго элемента В-химиотерапии для определения ототоксичности.
- 9 Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты с лейкоцитарной формулой (абсолютное число нейтрофилов, абсолютное число лимфоцитов, абсолютное число эозинофилов, абсолютное число базофилов). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, и CRP.
- 10 Клиренс креатинина и/или цистатина С необходимо измерять перед каждым циклом химиотерапии для определения нефротоксичности.
- 11 Требуется документация.
- 12 Анализ на беременность требуется только для пациенток детородного возраста.
- 13 Тесты до начала всех курсов химиотерапии содержат параметры безопасности, которые могут привести к изменению дозы химиотерапии. Эти оценки должны быть доступны до первой дозы химиотерапии в день 1. Информация может быть собрана за вплоть до 96 часов до первого введения дозы.
- 14 Окончание лечения соответствует окончанию индукции, визит в клинику может назначаться в течение вплоть до 4 недель после окончания индукции. Для пациентов, которые не продолжают высокодозную химиотерапию после индукции и переходят на альтернативную терапию из-за рефрактерного заболевания, визит завершения индукции также является визитом завершения исследования. Регистрируют подробную информацию о лечении рака после исследования, включая, помимо прочего, поддерживающую терапию (обычно тип и объем/продолжительность лечения рака).
- 15 Окончание исследования наступает через 100 дней после HDC/ASCT или после начала нового лечения нейробластомы вместо HDC/ASCT, в зависимости от того, что наступит раньше. Посещение клиники может назначаться вплоть до 4 недель после EOS.
- 16 Согласие и разрешение получают в соответствии с местными нормативными рекомендациями для педиатрических пациентов.
- 17 Мероприятия в дни с 1 по 21 повторяют для каждого цикла лечения, начиная с 3 цикла лечения, когда начинают вводить динутуксимаб бета.

18 Дни сбора образцов указывают максимальную продолжительность измерения G-CSF.

## **2.0 ВВЕДЕНИЕ**

### **2.1 Обоснование исследования**

Данное исследование предназначено для определения безопасной и эффективной продолжительности инфузии и уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета в комбинации с различными схемами индукционной химиотерапии (Немецкого общества детской онкологии и гематологии [GPOH] или цисплатином, винкристином, карбоплатином, этопозидом и циклофосфамидом [COJEC]) для лечения пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска без существенного превышения плотности лечения, ранее установленной для монотерапии динутуксимабом бета. Информацию используют при планировании будущих исследований установленной схемы индукционной химиотерапии, рандомизированной для GPOH или COJEC с динутуксимабом бета или без него.

### **2.2 Общая информация**

Нейробластома, наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль у детей, остается одной из основных проблем детской онкологии. Несмотря на внедрение новых стратегий лечения, результаты лечения пациентов с нейробластомой высокого риска остаются неудовлетворительными [2,3], и крайне необходимы новые эффективные адъювантные терапевтические средства для дополнительного улучшения клинических результатов у этих пациентов.

Динутуксимаб бета представляет собой химерное моноклональное антитело, продуцируемое в клетках яичника китайского хомячка (CHO), нацеленное на дисialogанглиозидный антиген GD2, высоко экспрессируемый нейроэктодермальными опухолями, такими как нейробластома, клетки меланомы и некоторые другие опухоли. Динутуксимаб бета лицензирован в Европейском союзе (ЕС) при условии дополнительного мониторинга под торговым наименованием Qaziba и вводится в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки в виде 8-часовой или 24-часовой инфузии [4]. Динутуксимаб бета показан для лечения нейробластомы высокого риска у пациентов в возрасте 12 месяцев и старше, ранее получавших индукционную химиотерапию и достигших по меньшей мере частичного ответа с последующей миелоаблативной терапией и трансплантацией стволовых клеток, а также у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной нейробластомой с остаточным заболеванием или без него. До начала лечения рецидивирующей нейробластомы любое активно прогрессирующее заболевание следует стабилизировать другими подходящими мерами.

За последние 4 десятилетия академическими сотрудничающими группами (GPOH, Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы [SIOPEN] и Детская онкологическая группа [COG]) оценивались различные схемы химиотерапии в данной области лечения с возрастающей интенсивностью и различными комбинациями традиционных химиотерапевтических средств. Большинство схем индукционной химиотерапии включают в себя соединения платины (цисплатин и/или карбоплатин), циклофосфамид, этопозид и винкристин, ингибиторы топоизомеразы (топотекан) и антрациклины.

Многочисленные отчеты продемонстрировали, что достижение полного ответа (CR) после индукции является одним из наиболее мощных предикторов результата. Это было продемонстрировано в исследовании Европейского регистра трансплантаций костного мозга, в котором достижение CR до высокодозной химиотерапии было независимым предиктором бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) в многопараметрическом анализе (5).

Схемы химиотерапии были разработаны и оптимизированы с помощью GPOH в течение 4 десятилетий для пациентов с нейробластомой высокого риска. Эта разработка привела к применению 6 чередующихся циклов химиотерапии N5 (цисплатин, этопозид и виндесин) и N6 (ифосфамид, винкристин, дакарбазин и доксорубицин). Это стандартная индукционная терапия в Германии с 1997 года (6). Хирургическое вмешательство проводят во время индукционной терапии. Полные ответы (ПО) или очень хорошие частичные ответы достигаются у 55% пациентов.

Текущие рекомендации по лечению детей с нейробластомой высокого риска в Германии относятся к индукционной химиотерапии N5/N6 (7).

В 2013 году в исследование SIOPEL HR-NBL1 была введена дополнительная рандомизация (R3) для сравнения COJEC с модифицированной схемой индукционной химиотерапии N7 (от 8 до 10), разработанной в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга; эта схема также была принята COG. Это схема дозоинтенсивной индукционной химиотерапии, включающая 2 предположительно неперекрестно-резистентных комбинации препаратов: высокие дозы циклофосфида плюс доксорубицин/винкристин и высокие дозы цисплатина/этопозида (P/E). Первоначальная схема с 7 циклами была модифицирована с уменьшением количества циклов до 5, с более низкой дозой винкристина (VCR) и применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Запланированный промежуточный анализ после набора последнего пациента был проведен в сентябре 2017 года, и комитет по мониторингу данных (DMC) разрешил досрочную публикацию данных для целей планирования исследования. Результаты показывают полное перекрытие кривых EFS и OS в обеих группах, при этом лучший профиль токсичности продемонстрирован в группе лечения COJEC. Таким образом, COJEC сохраняется в качестве стандартной группы лечения для планирования будущих исследований.

Таким образом, в этом исследовании фазы I проводится оценка возможности комбинирования динутуксимаба бета со схемами индукционной химиотерапии GPOH или COJEC и определение рекомендуемой продолжительности инфузии и уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета для каждой из этих схем комбинированной химиотерапии. Включение расширенных когорт должно дать дополнительные данные о безопасности и эффективности для подтверждения выбора максимально переносимой дозы (MTD) и повышения уверенности в планах будущих исследований. Эти данные используют для дополнительного планирования будущих исследований для оценки схем индукционной химиотерапии GPOH или COJEC с динутуксимабом бета или без него.

### **2.3 Оценка пользы/риска**

Потенциальная польза от применения динутуксимаба бета во время индукционной химиотерапии неизвестна. Однако в недавно опубликованном исследовании фазы 2 hu14.18K322A (гуманизированное моноклональное антитело к GD2) было показано, что добавление hu14.18K322A к индукционной химиотерапии приводит к ранним частичным ответам или лучшим ответам у большинства пациентов с

впервые диагностированной нейробластомой высокого риска. Также наблюдалось снижение объемов опухоли, улучшение показателей метайодбензилгуанидина (MIBG) ( $^{123}\text{I}$ ) в конце индукции и обнадеживающая 2-летняя бессобытийная выживаемость (11). Особые предупреждения и меры предосторожности при применении динутуксимаба бета включают боль, реакции гиперчувствительности, неврологические заболевания глаз, периферическую невропатию, синдром повышенной проницаемости капилляров, системные инфекции, гематологическую токсичность и лабораторные отклонения (функция печени и электролиты). Во время исследования исследователи внимательно следят за развитием симптомов этих событий. Действия, которые следует предпринять в случае развития симптомов токсичности, связанной с конкретным препаратом, описаны в приложении 4.

Инфузия динутуксимаба бета должна проводиться в условиях немедленной доступности полного комплекса реанимационных услуг, см. пункт 6.6.1.

Выработка антител к препаратам представляет собой классовый эффект моноклональных химерных антител. Однако в клинических исследованиях не наблюдалось явного влияния этих нейтрализующих антител на безопасность и эффективность. Образцы крови собирают во время исследования для измерения концентрации человеческого антихимерного антитела (НАСА).

Данных о безопасности применения динутуксимаба бета у беременных нет. Из-за экспрессии мишени динутуксимаба бета (GD2) в тканях нейронов, особенно во время эмбриофетального развития, цитотоксического потенциала динутуксимаба бета и потенциальной плацентарной передачи антител, динутуксимаб бета может причинить вред плоду при введении беременным. Пациентки детородного возраста должны пройти анализ на беременность с отрицательным результатом перед включением в исследование, причем анализы на беременность проводят во время исследования, и пациентки дают согласие следовать рекомендациям по контрацепции.

Поскольку исследований лекарственного взаимодействия с динутуксимабом бета не проводилось, невозможно спрогнозировать влияние динутуксимаба бета на любые другие препараты, которые может принимать ребенок. Запрещенные сопутствующие препараты в этом исследовании описаны в приложении 2.

Безопасность и эффективность динутуксимаба бета у детей в возрасте <12 месяцев еще не установлены, и данные отсутствуют. Возраст пациентов, включенных в исследование, составляет от  $\geq 18$  месяцев до <18 лет.

Поскольку до настоящего времени исследовались только пациенты с адекватной функцией почек и печени, включение в исследование ограничено пациентами с подтвержденной адекватной функцией почек и печени.

Более подробную информацию об известных и ожидаемых преимуществах и рисках, а также о разумно ожидаемых нежелательных явлениях (АЕ) динутуксимаба бета можно найти в Брошюре исследователя.

Спонсор немедленно уведомляет исследователей, если во время исследования появится какая-либо дополнительная информация о безопасности или токсикологии.

Это исследование проводится в соответствии с протоколом, правилами Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH), Надлежащей клинической практикой (GCP) и применимыми нормативными

требованиями. Аспекты исследования, связанные с исследуемым лекарственным препаратом(-ами), должны соответствовать требованиям Руководства ЕС по надлежащей производственной практике (EU GMP).

### 3 ЦЕЛИ И КОНЕЧНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Таблица 7 Цели и конечные критерии оценки исследования

Цели	Конечные критерии оценки
Основные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Оценить безопасность и переносимость и определить MTD динутуксимаба бета в комбинации с различными схемами индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC) для лечения пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска в возрасте <math>\geq 18</math> месяцев, как определено стадией M в соответствии с INRGSS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Случаи DLT, связанные с комбинацией динутуксимаба бета со схемами индукционной химиотерапии GPOH или COJEC.</li> </ul>
Вторичные	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Охарактеризовать токсичность индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тип, частота, тяжесть, серьезность и связь с исследуемыми препаратами для АЕ, включая лабораторные отклонения и SAE.</li> <li>Кумулятивная частота смертности, связанной с лечением, и смертности, связанной с заболеванием.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить общий ответ (первичная опухоль, метастазы) в конце индукционной химиотерапии динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общий ответ во время и после индукции (первичная опухоль, метастазы).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить частоту метастатического ответа в ответ на химиотерапию плюс динутуксимаб бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mCR после 2 циклов GPOH и после 4 циклов COJEC.</li> <li>mCR после индукционной терапии.</li> <li>mPR в соответствии с критериями приемлемости для перехода к консолидации с помощью HDC/ASCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>o mPR при заболевании костей: поглощение MIBG (или поглощение FDG-PET для MIBG-невидных</li> </ul> </li> </ul>

	<p>опухолей) полностью разрешилось, или балл SIOPEX <math>\leq 3</math> и снижение балла MIBG по меньшей мере на 50% (или <math>\leq 3</math> поражений костей и снижение количества FDG-PET-авидных поражений по меньшей мере на 50% для MIBG-неавидных опухолей).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o mPR при заболеваниях костного мозга: CR и/или MD в соответствии с INRC.</li> <li>o mPR для других метастатических очагов: полный ответ после индукционной химиотерапии +/- хирургическое вмешательство.</li> </ul>
Исследовательские	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить влияние GPOH или COJEC с индукционной терапией динутуксимабом бета на OS пациентов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-летняя и 5-летняя OS, рассчитанная с даты включения в исследование до даты последнего наблюдения или смерти по любой причине.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить влияние GPOH или COJEC с индукционной терапией динутуксимабом бета на EFS пациентов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-летняя и 5-летняя EFS с даты включения в исследование</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Описать токсичность HDC (BuMeI) после получения индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Профиль токсичности HDC с BuMeI после получения индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить уровень препарата динутуксимаба бета в конце диффузии в комбинации с индукционной химиотерапией.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля пациентов, у которых достигается уровень концентрации иммунологически активного препарата динутуксимаба бета <math>&gt;1</math> мкг/мл в конце инфузии первого комбинированного цикла лечения.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить долю пациентов, у которых достигается увеличение ответа CDC и ADCC выше исходного уровня в отношении клеток-мишеней LAN-1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доля пациентов, у которых достигается увеличение ответа CDC и ADCC выше исходного уровня в отношении клеток-мишеней LAN-1 в конце инфузии первого комбинированного цикла (цикл 2 GPOH и цикл 3 COJEC).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сравнение CDC, ADCC и иммунного фенотипа на исходном уровне и в конце инфузии динутуксимаба бета во всех циклах динутуксимаба бета.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Определить долю пациентов с повышенным ответом НАСА.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Доля пациентов с повышенным ответом НАСА (конец индукции/до поддерживающей терапии).</li> <li>НАСА: конец индукции (непосредственно до HDC или через 4–6 недель после последней дозы динутуксимаба бета) и конец исследования (до поддерживающей терапии)</li> </ul>

AE = нежелательные явления; ADCC = антителозависимая клеточная цитотоксичность; ASCT = трансплантация аутологичных стволовых клеток; BuMel = бусульфан и мелфалан; CDC = комплементзависимая цитотоксичность; COJEC = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; CR = полный ответ; DLT = дозолIMITирующая токсичность; EFS= бессобытийная выживаемость; FDG = [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; НАСА = человеческое антихимерное антитело; HDC = высокодозная химиотерапия; INRC = международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой; INRGSS = Международная система стадирования групп риска нейробластомы; mCR = метастатический полный ответ; MD = минимальное заболевание; MIBG = (<sup>123</sup>I) метайодбензилгуанидин; mPR = частота метастатического частичного ответа; MTD = максимально переносимая доза; OS = общая выживаемость; PET = позитронно-эмиссионная томография; SAE = серьезные нежелательные явления; SIOPEN = Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы.

## 4 ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Общий план

Данное исследование представляет собой многоцентровое открытое исследование фазы I динутуксимаба бета в комбинации с 2 различными схемами индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC) в 2 когортах до 25 поддающихся оценке пациентов в каждой. Исследовательские центры набирают пациентов в 1 когорту за раз (т. е. набирают только пациентов, которым запланировано лечение по схеме индукционной химиотерапии GPOH или COJEC); распределение исследовательских центров по лечебной когорте может меняться в ходе исследования в зависимости от набора участников на когорту. Если набор в одну когорту со схемами индукционной химиотерапии завершен, то центры могут активировать другую когорту со схемами индукционной химиотерапии, чтобы способствовать набору когорты с более медленным набором после одобрения спонсором или медицинским

наблюдателем. После определения рекомендованного уровня кумулятивной дозы динутуксимаба бета может быть включена подтверждающая когорта из 10 поддающихся оценке пациентов на когорту. Максимальное количество пациентов, которых включают в части исследования с повышением дозы и подтверждением дозы, составляет 35 поддающихся оценке пациентов для каждой схемы индукционной химиотерапии.

В исследование включают пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска, как определено стадией М в соответствии с Международной системой стадирования групп риска нейробластомы (INRGSS), в возрасте  $\geq 18$  месяцев и  $< 18$  лет.

Для каждого пациента предусматривается период скрининга продолжительностью вплоть до 21 дня, период лечения, состоящий из около 126 дней (когорта GPOH) или 80 дней (когорта COJEC), визит в конце индукционной терапии и период наблюдения в конце исследования через 100 дней после высокодозной химиотерапии (HDC)/трансплантации аутологичных стволовых клеток (ASCT), выполненной в качестве стандарта лечения. Запланированная общая продолжительность исследования для каждого включенного в исследование пациента составляет приблизительно 3 года. Оценки, проведенные в ходе исследования, приведены в таблице 5 (COJEC) и таблице 6 (GPOH).

Схему индукционной химиотерапии GPOH проводят 21-дневными циклами (всего 6 циклов). Комбинацию динутуксимаба бета с циклами индукционной химиотерапии начинают во втором цикле химиотерапии (фиг. 1). Динутуксимаб бета вводят в фиксированной суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в течение запланированного количества дней в каждом цикле лечения (таблица 10).

Индукционную химиотерапию COJEC проводят в течение 10 недель 10-дневными циклами (всего 8 циклов). Комбинацию динутуксимаба бета с циклами химиотерапии начинают в третьем цикле химиотерапии (фиг. 1). Динутуксимаб бета вводят в фиксированной суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в течение запланированного количества дней в каждом цикле лечения (таблица 11), всего 6 инфузий.

Уровни кумулятивной дозы определяются общим количеством динутуксимаба бета, которое пациент, как ожидается, получит в течение всего курса терапии. Более высокие уровни кумулятивной дозы отражают, что пациент получит больше дней терапии (но не более высокие скорости инфузии).

Запланированные кумулятивные дозы динутуксимаба бета ( $\text{мг/м}^2$ ), основанные на различном количестве дней лечения GPOH или COJEC, представлены в таблице. Более подробная информация приведена в разделе 0.

**Таблица 8**      **Запланированные кумулятивные дозы динутуксимаба бета**

Схема:	GPOH <sup>a</sup>	COJEC <sup>b</sup>
Количество комбинированных курсов	5	6



Уровень кумулятивной дозы динутуксимаба бета		
-1	190 мг/м <sup>2</sup>	140 мг/м <sup>2</sup>
1 (уровень начальной дозы)	250 мг/м <sup>2</sup>	180 мг/м <sup>2</sup>
2	310 мг/м <sup>2</sup>	210 мг/м <sup>2</sup>
3	350 мг/м <sup>2</sup>	240 мг/м <sup>2</sup>

Сокращения: COJEC = цисплатин, винкрестин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии

a Подробная информация о каждом 21-дневном цикле приведена в таблице 10.

b Подробная информация о каждом 10-дневном цикле приведена в таблице 11.

Процесс повышения и снижения дозы, включая количество пациентов, получающих дозу, выполняют по методу байесовского оптимального интервала (BOIN) для определения рекомендованного уровня кумулятивной дозы динутуксимаба бета по мере включения в исследование новых пациентов (пункт 6.7.3). Оценка токсичности для принятия решения о повышении или снижении дозы динутуксимаба бета происходит в течение первых 2 (GPOH) или 3 (COJEC) циклов индукционной химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета. Первичный период наблюдения DLT (2 цикла индукционной химиотерапии для GPOH и 3 цикла индукционной химиотерапии для COJEC) обозначен серой областью для каждой схемы на фиг. 1. Дозолимитирующая токсичность определена в пункте 8.1.1.

Планируется два повышения уровня кумулятивной дозы и 1 снижение уровня кумулятивной дозы. Подробная информация о введении динутуксимаба бета и правилах повышения/снижения дозы описаны в пункте 6.7.3. Процедуры модификации дозы химиотерапевтического лечения во время введения динутуксимаба бета описаны в пункте 6.2.

DMC будет отвечать за надзор за безопасностью, а также за решения о выборе дозы и модификации.

Рекомендуемая доза для фазы 2 (RP2D) будет определяться MTD или максимальным уровнем введенной кумулятивной дозы, если доза MTD не достигнута.

#### 4.2 Научное обоснование плана исследования

Нейробластома, наиболее частая экстракраниальная опухоль у детей, остается основной причиной смерти от рака у детей. Долгосрочная выживаемость детей с нейробластомой высокого риска остается ниже 60% в течение 5 лет, несмотря на улучшения интенсивной мультимодальной терапии, включая химиотерапию, HDC с сохранением аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, хирургическое удаление первичной опухоли, лучевую терапию, терапию остаточной болезни и иммунотерапию моноклональными антителами к GD2.

Поскольку одним из наиболее мощных прогностических факторов при нейробластоме высокого риска является метастатический ответ на индукционную терапию, текущие усилия по улучшению общего результата лечения детей с нейробластомой высокого риска сосредоточены на определении

оптимальной схемы индукционной терапии. Основные схемы индукционной химиотерапии, применяемые сотрудничающими группами (такими как GPOH и COJEC), дали частоту ответа в отдельных клинических исследованиях в диапазоне от 50% до 75%. Потенциальная польза от применения динутуксимаба бета во время индукционной химиотерапии неизвестна. Таким образом, в данном исследовании будет проведена систематическая оценка осуществимости и переносимости терапии динутуксимабом бета в комбинации с установленными схемами индукционной химиотерапии для лечения ранее не леченной нейробластомы высокого риска.

Перед началом рандомизированного клинического исследования необходимо определить соответствующий уровень кумулятивной дозы динутуксимаба бета в комбинации со схемами химиотерапии, такими как GPOH или COJEC. Динутуксимаб бета вводят в фиксированной суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  в виде непрерывной инфузии. Цель состоит в том, чтобы определить соответствующий уровень кумулятивной дозы динутуксимаба бета без значительного превышения его ранее установленной плотности монотерапии в рамках каждой схемы индукционной химиотерапии для дополнительного изучения.

### **4.3 Обоснование дозы**

#### **4.3.1 Обоснование начальной продолжительности инфузии динутуксимаба бета**

Начальная кумулятивная доза, выбранная для введения со схемами индукционной химиотерапии GPOH и COJEC, основывалась на данных фармакокинетики (PK) после введения динутуксимаба бета в течение 10 дней ( $100 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$ ) с 35-дневными интервалами (12).

Продолжительность инфузии динутуксимаба бета для 2 запланированных схем индукционной химиотерапии:

- GPOH: начальная продолжительность инфузии динутуксимаба бета =  $10 \text{ мг/м}^2 \times 5$  дней ( $50 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$ ) с 21-дневными интервалами лечения.
- COJEC: начальная продолжительность инфузии динутуксимаба бета =  $10 \text{ мг/м}^2 \times 3$  дня ( $30 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$ ) с 10-дневными интервалами лечения.

#### **4.3.2 Обоснование сроков введения динутуксимаба бета в схеме индукционной химиотерапии**

Основанием для отсрочки начала введения динутуксимаба бета в схемах индукционной химиотерапии является минимизация риска комбинированной токсичности путем снижения перекрытия химиотерапии и динутуксимаба бета. В частности, комбинация потенциальной нефротоксичности, вызванной химиотерапевтическими агентами, в сочетании с повышенной проницаемостью капилляров, вызванной динутуксимабом бета, была специально рассмотрена для минимизации риска безопасности.

Увеличение начальной продолжительности инфузии приводит к увеличению количества дней с одновременным введением химиотерапии и динутуксимаба бета, чтобы согласовать время в цикле, что поможет определить осуществимость в комбинации с гипергидратацией.

### 4.3.3 Обоснование режимов дозирования в рамках всей схемы индукции

#### 4.3.3.1 Обоснование режима начальной дозы

Обоснование начальных уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета основано на запланированной плотности лечения динутуксимабом бета в рамках схемы индукционной химиотерапии GPOH или COJEC в сравнении с плотностью лечения, применяемой в монотерапевтическом исследовании длительной инфузии (LTI) динутуксимаба бета SIOPEX (11).

В монотерапевтических исследованиях LTI динутуксимаба бета (10 дней; 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки; 35-дневные интервалы лечения, 5 циклов) кумулятивная доза 500 мг/м<sup>2</sup>, вводимая в течение 175 дней, была определена как приемлемая и хорошо переносимая при поддерживающей терапии. Затем рассчитывали плотность лечения путем деления кумулятивной дозы на продолжительность поддерживающей терапии (= 2,86 мг/м<sup>2</sup> × сутки).

Ожидается, что переносимость лечения будет сходной между поддерживающей терапией и индукционной терапией, при этом плотность лечения 2,86 мг/м<sup>2</sup> × сутки применялась в качестве целевого диапазона для планирования продолжительности первой инфузии динутуксимаба бета в сочетании со схемой индукционной химиотерапии GPOH (уровень кумулятивной дозы 1) и COJEC (уровень кумулятивной дозы 1).

Поскольку схемы индукционной химиотерапии различаются по продолжительности, были запланированы разные кумулятивные начальные дозы динутуксимаба бета для первого уровня дозы каждой когорты. Это было сделано для достижения значений плотности лечения динутуксимабом бета в каждой из 2 когорт, которые находятся в том же диапазоне, что и те, которые ранее применялись в исследованиях монотерапии LTI. Результаты этого планирования представлены в таблице 9.

**Таблица 9 Кумулятивные начальные дозы динутуксимаба бета для первого уровня дозы каждой когорты индукционной химиотерапии**

Лечение	Продолжительность индукционной химиотерапии	Продолжительность индукционной химиотерапии + динутуксимаб бета	Кумулятивная доза динутуксимаба бета	Плотность лечения: кумулятивная доза /продолжительность индукционной химиотерапии + динутуксимаб бета
Исследования монотерапии LTI	175 дней		500 мг/м <sup>2</sup>	2,86 мг/м <sup>2</sup> /сутки
Уровень 1 кумулятивной дозы для GPOH	126 дней	105 дней	250 мг/м <sup>2</sup>	2,38 мг/м <sup>2</sup> /сутки
Уровень 1 кумулятивной дозы для COJEC	80 дней	60 дней	180 мг/м <sup>2</sup>	3,00 мг/м <sup>2</sup> /сутки

Сокращения: COJEC = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; LTI = длительная инфузия.

#### ***4.3.3.2 Режимы дозирования, запланированные для схем индукционной химиотерапии GPOH или COJEC***

В контексте схем индукционной химиотерапии GPOH или COJEC планируется вплоть до 4 уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета. Они определяются различной продолжительностью инфузии динутуксимаба бета в рамках цикла химиотерапии. Уровни кумулятивной дозы для схемы индукционной химиотерапии GPOH или COJEC представлены в таблице 10 и таблице 11 соответственно.

#### ***4.3.3.3 Обоснование стратегии установления дозы динутуксимаба бета в комбинации со схемой индукционной химиотерапии GPOH***

Пациенты с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска, включенные в первую когорту GPOH, начнут с уровня кумулятивной дозы 1. Продолжительность инфузии динутуксимаба бета будет постоянной для уровня кумулятивной дозы 1 в течение всей схемы индукции. Если токсичность приемлема (оценочная вероятность DLT <33%, см. пункт 6.7.3), то будет изучен уровень кумулятивной дозы 2. Повышение осуществляется путем увеличения продолжительности инфузии 1 до продолжительности инфузии 2 во втором комбинированном цикле. Обоснование плана данной схемы повышения представляет собой наблюдаемое снижение токсичности динутуксимаба бета в последующих циклах терапии динутуксимабом бета (13). Пациенты получают более короткую инфузию в первом комбинированном цикле, за которым следует более длительная инфузия во втором комбинированном цикле. При уровне кумулятивной дозы 3 все продолжительности инфузии увеличиваются до продолжительности инфузии 2 и остаются неизменными на протяжении всей схемы индукции.

После оценки DLT для определения повышения или снижения дозы динутуксимаба бета во время первых комбинированных циклов продолжительности инфузии, применяемые в последующих комбинированных циклах, не будут изменены, за исключением третьего цикла №6 уровня кумулятивной дозы 2, где продолжительность инфузии 2 была выбрана для обеспечения лучшего баланса для общей запланированной дозы.

Снижение дозы динутуксимаба бета будет проводиться по той же стратегии. Снижение до уровня кумулятивной дозы -1 достигается путем снижения продолжительности инфузии 1 до продолжительности инфузии -1 (для GPOH) в первом комбинированном цикле, но не в следующем комбинированном цикле из-за улучшенного профиля токсичности динутуксимаба бета в последующих циклах (13).

**Таблица 10 Дни дозирования и общие уровни кумулятивной дозы схемы индукционной химиотерапии GPOH в комбинации с динутуксимабом бета**

Химиотерапия:	N5	N6	N5	N6	N5	N6	Кумулятивная доза динутуксимаба бета (плотность лечения)
Уровень кумулятивной дозы динутуксимаба бета	Количество дней инфузии динутуксимаба бета						
-1	Нет	3 дня	5 дней	3 дня	5 дней	3 дня	190 мг/м <sup>2</sup> (1,81 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
1 (уровень начальной дозы)	Нет	5 дней	5 дней	5 дней	5 дней	5 дней	250 мг/м <sup>2</sup> (2,38 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
2	Нет	5 дней	7 дней	5 дней	7 дней	7 дней	310 мг/м <sup>2</sup> (2,95 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
3	Нет	7 дней	7 дней	7 дней	7 дней	7 дней	350 мг/м <sup>2</sup> (3,33 мг/м <sup>2</sup> /сутки)

Сокращения: GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; N5 = цисплатин, этопозид, виндесин; N6 = винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин; общая доза = общая доза динутуксимаба бета в мг/м<sup>2</sup>.  
Общая доза, запланированная для всей схемы индукции, указана в мг/м<sup>2</sup>.  
Серые комбинированные циклы представляют собой первичный период наблюдения за дозоограничивающей токсичностью (DLT).

#### **4.3.3.4 Обоснование стратегии установления дозы динутуксимаба бета в комбинации со схемой индукционной химиотерапии COJES**

Пациенты с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска, включенные в первую когорту COJES, начнут с уровня 1 кумулятивной дозы. Продолжительность 1 инфузии динутуксимаба бета будет постоянной для уровня 1 кумулятивной дозы в течение всей схемы индукции. Если токсичность является приемлемой (оценочная вероятность DLT <33%, см. пункт 6.7.3), повышение дозы на уровне кумулятивной дозы 2 будет осуществляться путем перехода от продолжительности инфузии 1 к продолжительности инфузии 2 во втором комбинированном цикле. Обоснование плана данной схемы повышения представляет собой наблюдаемое снижение токсичности динутуксимаба бета в последующих циклах терапии динутуксимабом бета (13). Пациенты получают более низкую продолжительность инфузии в первом комбинированном цикле, за которым следует более высокая продолжительность инфузии во втором комбинированном цикле. При уровне кумулятивной дозы 3 все продолжительности инфузии увеличиваются до продолжительности инфузии 2 и остаются неизменными на протяжении всей схемы индукции.

Снижение дозы динутуксимаба бета будет проводиться по той же стратегии. Снижение до уровня -1 кумулятивной дозы осуществляется путем снижения продолжительности инфузии 1 до продолжительности инфузии -1 (для COJES) в первых 2 комбинированных циклах, но не в третьем

комбинированном цикле из-за улучшенного профиля токсичности динутуксимаба бета в последующих циклах (13).

После оценки токсичности для определения повышения или снижения дозы динутуксимаба бета в течение первых комбинированных циклов продолжительность инфузии, применяемая в последующих комбинированных циклах, не изменяется.

**Таблица 11 Режимы дозирования для схемы индукционной химиотерапии СОJЕС в комбинации с динутуксимабом бета**

Химиотерапия:	А	В	С	В	А	В	С	В	Кумулятивная доза динутуксимаба (плотность лечения)
Уровень кумулятивной дозы динутуксимаба бета	Количество дней инфузии динутуксимаба бета								
-1	Нет	Нет	2 дня	2 дня	3 дня	2 дня	2 дня	3 дня	140 мг/м <sup>2</sup> (2,33 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
1 (уровень начальной дозы)	Нет	Нет	3 дня	3 дня	3 дня	3 дня	3 дня	3 дня	180 мг/м <sup>2</sup> (3,00 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
2	Нет	Нет	3 дня	4 дня	3 дня	4 дня	3 дня	4 дня	210 мг/м <sup>2</sup> (3,50 мг/м <sup>2</sup> /сутки)
3	Нет	Нет	4 дня	4 дня	4 дня	4 дня	4 дня	4 дня	240 мг/м <sup>2</sup> (4,00 мг/м <sup>2</sup> /сутки)

Сокращения: СОJЕС = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид А винкристин, карбоплатин, этопозид; В винкристин, цисплатин; С винкристин, циклофосфамид, этопозид; общая доза динутуксимаба бета в мг/м<sup>2</sup>.  
Общая доза, запланированная для всей схемы индукции, указана в мг/м<sup>2</sup>.  
Серые комбинированные циклы представляют собой первичный период наблюдения за дозоограничивающей токсичностью.

#### 4.4 Определение окончания исследования

Считается, что пациент завершил исследуемое лечение, если он/она завершил(-а) все этапы исследования, включая последнюю запланированную процедуру, указанную в таблице «График проведения мероприятий (SoA)» (см. пункт 1.1).

Окончание исследования определяется через 100 дней после того, как последний пациент прошел стандартное лечение HDC/ASCT или начал новую схему лечения нейробластомы вместо HDC/ASCT, в зависимости от того, что наступит раньше.

## 5.0 ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

Перспективное утверждение отклонений от протокола касательно критериев включения и исключения, также известных как отступления от или исключения из протокола, не допускается.

### 5.1 Критерии включения

Пациенты имеют право на участие в исследовании, если они соответствуют всем следующим критериям включения:

1. Установленный диагноз нейробластомы стадии М в соответствии с INRGSS.
2. Возраст не  $\geq 18$  месяцев и  $< 18$  лет.
3. Масса тела:  $> 12$  кг.
4. Аланинаминотрансфераза (ALT) и аспаргатаминотрансфераза (AST)  $< 10 \times$  верхняя граница нормы (ULN), общий билирубин  $< 1,5 \times$  ULN на основе возрастных пределов нормы.
5. Клиренс креатинина  $\geq 70$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или креатинин  $< 1,5 \times$  ULN с поправкой на возраст.
6. Фракция укорочения  $\geq 27\%$  по эхокардиограмме или фракция выброса  $> 50\%$  по эхокардиограмме.
7. Способность соблюдать запланированное последующее наблюдение и правила управления токсичностью.
8. Женщина имеет право участвовать в исследовании, если она не беременна, не кормит грудью и выполняется по меньшей мере 1 из следующих условий:
  - i) не является женщиной, способной к деторождению.
  - ИЛИ
  - ii) женщина, способная к деторождению, которая соглашается следовать рекомендациям по контрацепции в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 1 года после последней дозы динутуксимаба бета.
9. Мужчина должен согласиться применять контрацепцию в течение периода лечения и в течение по меньшей мере 1 года после последней дозы динутуксимаба бета и воздерживаться от донорства спермы в течение этого периода.
10. Родитель или опекун, способный дать согласие, при этом ребенок дает согласие, когда это уместно, что включает соблюдение требований и ограничений, перечисленных в форме информированного согласия (ICF) и в данном протоколе.

### 5.2 Критерии исключения

Пациенты исключаются из исследования, если применяется любой из следующих критериев исключения:

1. Предшествующее противораковое лечение нейробластомы.
2. Обширное хирургическое вмешательство в течение 21 дня до включения на получение первой дозы динутуксимаба бета (открытая биопсия опухоли или установка центрального катетера не считается обширным хирургическим вмешательством).

3. История или признаки тяжелой острой или хронической инфекции или инфекционного заболевания, требующего парентеральной терапии, если не было полного излечения по меньшей мере за 4 недели до включения в исследование.
4. Пациенты с поражением спинного мозга (симптоматическим или выявленным при визуализации для установления диагноза; скрининг на поражение спинного мозга для всех пациентов не проводится).
5. Любое другое заболевание, метаболическая или психологическая дисфункция, результаты физического осмотра или клинические лабораторные данные, дающие обоснованное подозрение на заболевание или состояние, которое является противопоказанием к применению исследуемого препарата или подвергает пациента неприемлемому риску из-за осложнений лечения.

### **5.3 Ограничения, связанные с образом жизни**

Для участия в данном исследовании не требуются никакие ограничения, связанные с образом жизни.

### **5.4 Пациенты, не прошедшие скрининг**

Пациенты, не прошедшие скрининг, определяются как пациенты, давшие согласие на участие в клиническом исследовании, но впоследствии не включенные в него. Минимальный набор информации о пациентах, не прошедших скрининг, требуется для обеспечения прозрачной отчетности о пациентах, не прошедших скрининг, чтобы обеспечить соответствие требованиям Сводных стандартов отчетности о клинических исследованиях, а также отвечать на запросы регулирующих органов. Минимальная информация включает в себя демографические данные, сведения о пациенте, не прошедшем скрининг, критерии приемлемости и любые серьезные АЕ (SAE).

Субъекты, которые не соответствуют критериям для участия в данном исследовании (исключенные по результатам скрининга), не будут проходить повторный скрининг.

## **6.0 ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ**

### **6.1 Введение исследуемого препарата(-ов)**

#### **6.1.1 Динутуксимаб бета**

Исследуемым препаратом в данном исследовании является мышино-человеческое химерное моноклональное антитело иммуноглобулина (Ig) G1 к GD2 динутуксимаб бета, которое будет предоставлено центру спонсором в виде жидкого концентрата для приготовления раствора для внутривенной инфузии.

Флаконы закрывают пробками из галобутилкаучука с фторуглеродным покрытием и герметично закупоривают алюминиевыми откидными крышками. Фактическое содержание соответствующей партии динутуксимаба бета указывают на этикетке флакона.

#### **6.1.2 Введение динутуксимаба бета**

Динутуксимаб бета разводят 0,9% раствором хлорида натрия, содержащим 1% человеческий альбумин, на месте, как описано в фармацевтическом руководстве. Индивидуальную дозу  $10 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  рассчитывают на основе площади поверхности тела пациента.



Динутуксимаб бета должен быть введен в соответствии с процедурами, описанными в данном протоколе исследования. Только пациенты, включенные в данное исследование, могут получать исследуемый препарат. Только авторизованный персонал учреждения может доставлять или вводить динутуксимаб бета.

Непрерывные инфузии динутуксимаба бета начинаются в моменты времени, указанные для каждого из циклов химиотерапии (пункт 6.2). Из соображений безопасности рекомендуется начинать прием динутуксимаба бета утром. Общая продолжительность инфузии зависит от продолжительности инфузии динутуксимаба бета, запланированной для каждого пациента и цикла. Каждый препарат для внутривенного введения содержит одну 24-часовую дозу ( $10 \text{ мг/м}^2$  динутуксимаба бета) для конкретного пациента.

Динутуксимаб бета доставляют путем непрерывной инфузии с помощью электронного инфузионного насоса со скоростью подачи  $2 \text{ мл/ч} \pm 0,4 \text{ мл/ч}$  (подробная информация о модификациях дозы динутуксимаба приведена в пункте 6.7). Препарат для внутривенного введения с динутуксимабом бета заменяют приблизительно каждые 24 часа.

По возможности пациент должен получать запланированную общую дозу динутуксимаба бета в каждом цикле. Если инфузия остановлена или скорость подачи уменьшилась в течение запланированного периода введения, запланированная скорость подачи не может превышать  $2 \text{ мл/ч}$ , при этом продолжительность лечения может быть увеличена на 20% от запланированного периода времени, чтобы завершить дозу на цикл, как запланировано (ежедневное введение должно производиться в течение  $24 \pm 4,8$  часов [допускается ошибка 20% = правило 20%]). Следует отметить, что корректировки скорости подачи могут быть перенесены на инфузию следующего дня, при условии, что максимальная скорость подачи и продолжительность дневной инфузии (28,8 часов) не превышаются.

Химическая и физическая стабильность динутуксимаба бета при применении была продемонстрирована в течение до 48 часов при  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  (шприц 50 мл) и вплоть до 7 дней при  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  (инфузия 250 мл) после хранения в холодильнике (от  $2 \text{ }^\circ\text{C}$  до  $8 \text{ }^\circ\text{C}$ ) в целом в течение 72 часов. Раствор для инфузии должен быть приготовлен в асептических условиях. Вскрытые флаконы с оставшимся раствором антитела должны быть немедленно утилизированы. Подготовка динутуксимаба бета к введению пациентам будет описана в фармацевтическом руководстве.

### **Продолжительность инфузии**

Повышение и снижение дозы осуществляют путем изменения количества дней лечения динутуксимабом бета в дозе  $10 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  в рамках данного цикла химиотерапии, что приводит к различной общей продолжительности инфузии. Поскольку каждый препарат для внутривенного введения содержит одну 24-часовую дозу ( $10 \text{ мг/м}^2$ ), количество препаратов для внутривенного введения с динутуксимабом бета соответствует количеству дней лечения.

### **Уровень кумулятивной дозы**

Схемы индукционной химиотерапии состоят из 5 (GPOH с динутуксимабом бета) или 6 (COJEC с динутуксимабом бета) циклов для оценки комбинации.

Запланированная продолжительность инфузии не (всегда) одинакова для всех циклов данной схемы индукции. Переменная продолжительность инфузии применяется между циклами химиотерапии данной схемы индукции. Причиной такого изменения является ожидаемое повышение переносимости лечения динутуксимабом бета в последующих циклах лечения.

Изменение продолжительности инфузии между циклами данной схемы индукционной химиотерапии приводит к различным уровням кумулятивной дозы.

Повышение и снижение дозы является результатом различных уровней кумулятивной дозы, запланированных для динутуксимаба бета в контексте индукционной химиотерапии в когорте GPOH (таблица 10) и когорте COJEC (таблица 11) в комбинации с динутуксимабом бета, при этом каждый уровень кумулятивной дозы определяют путем изменения продолжительности инфузии динутуксимаба бета в рамках цикла химиотерапии.

### 6.1.3 Химиотерапия

Химиотерапевтические препараты, вводимые во время индукции GPOH (цисплатин, этопозид, виндесин, ифосфамид, дакарбазин, винкристин и доксорубин) и COJEC (цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид), предоставляются исследовательским центрам.

Подробная информация о проведении химиотерапии описана в фармацевтическом руководстве, а для получения дополнительной информации следует обращаться к соответствующим этикеткам препаратов. Подробная информация обо всех вводимых способах лечения, включая, помимо прочего, дозу, прерывание дозы и модификации дозы, включена в CRF.

## 6.2 Состав циклов химиотерапии в комбинации с динутуксимабом бета

На фиг. 1 представлена подробная информация о циклах химиотерапии, а в пункте 6.7 — подробная информация о руководстве по модификации дозы динутуксимаба бета.

Общий комментарий:

- Учитывая количество лекарственных препаратов, вводимых одновременно, включая гидратацию, химиотерапию, динутуксимаб бета и поддерживающую терапию, а также необходимость взятия образцов для анализа РК, рекомендуется, чтобы у пациентов была двухпросветный центральный катетер для облегчения их лечения.
- Противорвотные препараты применяются в соответствии со стандартами медицинского учреждения. Из-за иммуносупрессивной активности кортикостероиды применять не разрешается.
- Кардиопротектор дексразоксан вводить не следует.

### 6.2.1 Динутуксимаб бета и индукционная химиотерапия GPOH

Индукционную терапию применяют в течение 18 недель 21-дневными циклами. Два разных курса проводят каждые 21 день.

Схему индукционной химиотерапии GPOH вводят 21-дневными циклами в зависимости, в частности, от гематологического восстановления и от токсичности других органов.

Первый цикл с N5 проводят без динутуксимаба бета. Остальные циклы проводят в комбинации с динутуксимабом бета.

### 6.2.1.1 Цикл N5 без динутуксимаба бета

<b>Критерии для начала N5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Абсолютное число нейтрофилов (ANC) <math>\geq 500</math>/мкл (за исключением пациентов с обширным поражением костного мозга).</li> <li>• Тромбоциты <math>\geq 50000</math>/мкл без трансфузий тромбоцитов (за исключением пациентов с обширным поражением костного мозга).</li> <li>• Клиренс креатинина и/или клиренс цистатина C <math>\geq 60</math> мл/мин <math>\times 1,73</math> м<sup>2</sup>, что соответствует токсичности <math>\geq 2</math> степени согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI), версия 5.0.</li> <li>• Отсутствие активной инфекции.</li> </ul>												
<b>День лечения</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
Цисплатин, 40 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (96 ч)	x	x	x	x									
Этопозид, 100 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (96 ч)	x	x	x	x									
Виндесин, 3 мг/м <sup>2</sup> /сутки, макс. 6 мг (1 ч)	x												
Гидратация 3000 мл/м <sup>2</sup> /д, с помощью Mg, Ca, K <sup>a</sup> (144 ч)	x	x	x	x	x	x							
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к									x	x	x	x	x
Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум.													
<sup>a</sup> рекомендованная жидкость: 3000 мл/м <sup>2</sup> /24 ч, состоящая из 0,45% физиологического раствора, 2,5% раствора декстрозы, 20 ммоль/л KCl, 3,3 ммоль/л MgSO <sub>4</sub> и 0,83 ммоль/л глюконата кальция.													
<b>Сроки в цикле</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гидратация в течение 144 часов с 3000 мл/м<sup>2</sup>/сутки, состоящих из 0,45% физиологического раствора, 2,5% раствора декстрозы, 20 ммоль/л KCl, 3,3 ммоль/л MgSO<sub>4</sub> и 0,83 ммоль/л глюконата кальция. Магний назначают для защиты почек (от 14 до 17).</li> </ul>												

<b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b>	Цисплатин	1,3 мг/кг/сутки в/в	непр. (96 ч)
	Этопозид	4,2 мг/кг/сутки в/в	непр. (96 ч)
	Виндесин	0,1 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)
Сокращения: непр. = непрерывно; в/в = внутривенно.			
<b>Модификации дозы</b>			
<b>Нарушение слуха не ≥3 степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Замена цисплатина карбоплатином 160 мг/м<sup>2</sup>/сутки (младенцы 5,3 мг/кг/сутки) в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов.</li> </ul>		
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Если скорость клубочковой фильтрации (GFR) ≤60 мл/мин/м<sup>2</sup>, следует заменить цисплатин карбоплатином (160 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 4 дней в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов). Полная доза этопозида.</li> <li>Любую другую неразрешившуюся токсичность ≥3 степени необходимо обсудить со спонсором или медицинским наблюдателем контрактной исследовательской организации (CRO).</li> </ul>		

#### 6.2.1.2 Цикл N6 с динутуксимабом бета

<b>Критерии для начала N6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютное число нейтрофилов (ANC) ≥500/мкл (за исключением пациентов с обширным поражением костного мозга).</li> <li>Тромбоциты ≥50000/мкл без трансфузии тромбоцитов (за исключением пациентов с обширным поражением костного мозга).</li> <li>Отсутствие кардиомиопатии ≥3 степени по NCI-CTCAE версии 5.0 (фракция выброса в покое от 39% до 20%; снижение &gt;20% от исходного уровня), эхокардиография требуется до каждого цикла N6.</li> <li>Клиренс креатинина и/или клиренс цистатина C ≥60 мл/мин × 1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует токсичности ≥2 степени по NCI-CTCAE версии 5.0.</li> <li>Отсутствие активной инфекции.</li> </ul>
-------------------------------	---

День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
Ифосфамид, 1500 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (115 ч)	x	x	x	x	x								
Дакарбазин, 200 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в, (1 ч)	x	x	x	x	x								
Винкристин, 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в макс. 2 мг (1 ч)	x							x					
Доксорубицин, 30 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в (4 ч)						x	x						
Гидратация 3000 мл/м <sup>2</sup> /сутки с помощью МЕСНА 900 мг/м <sup>2</sup> /день (168 ч) <sup>a</sup>	x	x	x	x	x	x	x						
Гидратация 1500 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в / п/о до окончания динутуксимаба								x <sup>b</sup>					
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к										x	x	x	x
Динутуксимаб бета (см. также таблицу 10)													
Продолжительность инфузии -1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (72 ч)				x	x	x							
Продолжительность инфузии 1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (120 ч)				x	x	x	x	x					
Продолжительность инфузии 2: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (168 ч)		x	x	x	x	x	x	x					

Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.

<sup>a</sup> рекомендуемый состав 1000 мл жидкости для гидратации: 3 мл МЕСНА 100 мг/мл, 485 мл NaCl 0,9%, 485 мл глюкозы 5%, 25 мл KCl 7,45%.

<sup>b</sup> Применять только при введении динутуксимаба бета.

<p><b>Сроки в цикле</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гидратация в течение 168 часов с 3000 мл/м<sup>2</sup>/сутки, состоящего из 0,45% физиологического раствора, 2,5% раствора декстрозы и 30 мл/3000 мл КС1 7,46%.</li> <li>Параллельная инфузия МЕСНА 900 мг/м<sup>2</sup>/сутки в виде непрерывной 24-часовой инфузии с дня 1 по 7, т. е. 168 часов. МЕСНА может быть добавлена к жидкости для гидратации. Дополнительный катетер не требуется.</li> <li>Инфузия ифосфамида должна быть приостановлена во время инфузии дакарбазина, чтобы избежать взаимодействия между обоими препаратами.</li> <li>Начало приема габапентина варьирует и зависит от DL динутуксимаба бета. Прием габапентина начинается за 3 дня до первой дозы динутуксимаба бета (день -3). Дозировка габапентина: 10 мг/кг/доза п/о. День - 3: 1 × 10 мг/кг п/о; День - 2: 2 × 10 мг/кг п/о; день - 1: 3 × 10 мг/кг п/о. Дозу габапентина постепенно снижают в первый день после окончания инфузии динутуксимаба бета (день +1). День +1: 2 × 10 мг/кг п/о; День +2: 1 × 10 мг/кг п/о; День +3: остановка.</li> <li>Непрерывную инфузию морфина (30 мкг/кг/ч) начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. Непрерывную инфузию морфина можно постепенно снижать, начиная с дня 2 инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>Непрерывное совместное лечение жаропонижающими препаратами и другие поддерживающие меры для динутуксимаба бета начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. См. пункт 6.6.</li> <li>Инфузию динутуксимаба бета начинают со скоростью 2 мл/ч (подробную информацию см. в пункте 6.1).</li> </ul>		
<p><b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b></p>	Ифосфамид	50 мг/кг/сутки в/в	непр. (115 ч)
	Дакарбазин	6,7 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)
	Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)
	Доксорубицин	1 мг/кг/сутки в/в	(4 ч)
	Гидратация	3000 мл/м <sup>2</sup> /сутки с помощью МЕСНА 30 мг/кг/сутки	непр.
<p>Сокращения: непр. = непрерывно; в/в = внутривенно.</p>			

<b>Модификации дозы</b>	
<b>Задержка восстановления костного мозга с интервалом &gt;28 дней до первого дня последующего цикла ИЛИ инфекция 4 степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первая задержка: снижение дозы ифосфамида до 1000 мг/м<sup>2</sup>/сутки (33 мг/кг/сутки для детей ≤12 кг). Полная доза для других препаратов.</li> <li>Вторая задержка: исключить дакарбазин в следующем цикле N6 и обратиться к спонсору или медицинскому наблюдателю CRO. Полная доза для других препаратов.</li> </ul>
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Если GFR ≤60 мл/мин/м<sup>2</sup>, заменить ифосфамид непрерывной инфузией циклофосфамида 300 мг/м<sup>2</sup>/сутки с дня 1 по 5 и обсудить это со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>
<b>Индукцированная ифосфамидом энцефалопатия ≥3 степени по NCI-CTCAE версии 5.0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Применение метиленового синего (в соответствии с политикой медицинского учреждения) по клиническим показаниям. Сообщить спонсору или медицинскому наблюдателю CRO о замене ифосфамида непрерывной инфузией циклофосфамида 300 мг/м<sup>2</sup>/сутки с дня 1 по 5.</li> </ul>
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность ≥3 степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>

### 6.2.1.3 Цикл N5 с динутуксимабом бета

<b>Критерии для начала N5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC ≥500/мкл без G-CSF в течение по меньшей мере 48 часов.</li> <li>Тромбоциты ≥50000/мкл без трансфузий тромбоцитов (за исключением пациентов с обширным поражением костного мозга).</li> <li>Отсутствие ототоксичности ≥3 степени по NCI-CTCAE версии 5.0, при назначении цисплатина до каждого цикла N5 требуется аудиометрия.</li> <li>Клиренс креатинина и/или клиренс цистатина C ≥60 мл/мин × 1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует токсичности ≥2 степени по NCI-CTCAE версии 5.0.</li> <li>Отсутствие активной инфекции.</li> </ul>
-------------------------------	---

День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...
Цисплатин, 40 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (96 ч)	x	x	x	x									
Этопозид, 100 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (96 ч)	x	x	x	x									
Виндесин, 3 мг/м <sup>2</sup> /сутки, макс. 6 мг (1 ч)	x												
Гидратация 3000 мл/м <sup>2</sup> /д, с помощью Mg, Ca, K <sup>a</sup> (144 ч)	x	x	x	x	x	x							
Гидратация 1500 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в / п/о до окончания динутуксимаба							x <sup>b</sup>	x <sup>b</sup>					
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к									x	x	x	x	x
Динутуксимаб бета (см. также таблицу 10)													
Продолжительность инфузии -1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (72 ч)				x	x	x							
Продолжительность инфузии 1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (120 ч)				x	x	x	x	x					
Продолжительность инфузии 2: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (168 ч)		x	x	x	x	x	x	x					

Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.

<sup>a</sup> рекомендуемый состав 1000 мл жидкости для гидратации: 0,45% физиологический раствор, 2,5% раствор декстрозы, 20 ммоль/л KCl, 3,3 ммоль/л MgSO<sub>4</sub> и 0,83 ммоль/л глюконата кальция.

<sup>b</sup> применять только при введении динутуксимаба бета.

<b>Сроки в цикле</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гидратация в течение 144 часов с помощью 3000 мл/м<sup>2</sup>/сутки, состоящего из 0,45% физиологического раствора, 2,5% раствора декстрозы, 20 ммоль/л KCl, 3,3 ммоль/л MgSO<sub>4</sub> и 0,83 ммоль/л глюконата кальция. Магний назначают для защиты почек (от 14 до 17).</li> <li>Начало приема габапентина варьирует и зависит от DL динутуксимаба бета. Введение габапентина начинают за 3 дня до первой дозы динутуксимаба бета (день -3). Дозировка габапентина: 10 мг/кг/доза п/о. День - 3: 1 × 10 мг/кг п/о; день - 2: 2 × 10 мг/кг п/о; день - 1: 3 × 10 мг/кг п/о. Дозу габапентина постепенно снижают в первый день после окончания инфузии динутуксимаба бета (день +1). День +1: 2 × 10 мг/кг п/о; день +2: 1 × 10 мг/кг п/о; день</li> </ul>
----------------------	---



	<p>+3: остановка.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Непрерывную инфузию морфина (30 мкг/кг/ч) начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. Непрерывную инфузию морфина можно постепенно снижать, начиная с дня 2 инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>Непрерывное совместное лечение жаропонижающими препаратами и другие поддерживающие меры для динутуксимаба бета начинают не позже, чем за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. См. пункт 6.6.</li> <li>Инфузию динутуксимаба бета начинают со скоростью 2 мл/ч (подробную информацию см. в пункте 6.1).</li> </ul>		
Адаптации дозы для детей $\leq 12$ кг	Цисплатин	1,3 мг/кг/сутки в/в	непр. (96 ч)
	Этопозид	4,2 мг/кг/сутки в/в	непр. (96 ч)
	Виндесин	0,1 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)
Сокращения: непр. = непрерывно; в/в = внутривенно.			
Модификации дозы			
Задержка восстановления костного мозга с интервалом >28 дней до первого дня последующего цикла или инфекция 4 степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>Рекомендуется снижение дозы этопозида до 3,2 мг/кг/сутки у младенцев и 80 мг/м<sup>2</sup>/сутки у детей &gt;1 года в следующем цикле N5. Следует отметить, что дозы этопозида для младенцев рассчитываются на основе уровня в плазме и выше, чем у детей &gt;1 года. Полная доза цисплатина.</li> </ul>		
Ототоксичность $\geq 3$ степени	<ul style="list-style-type: none"> <li>Замена цисплатина карбоплатином 160 мг/м<sup>2</sup>/сутки (младенцы 5,3 мг/кг/сутки) в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов.</li> </ul>		
Функция почек	<ul style="list-style-type: none"> <li>Если GFR <math>\leq 60</math> мл/мин/м<sup>2</sup> заменить цисплатин карбоплатином (160 мг/м<sup>2</sup>/сутки в течение 4 дней в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов). Полная доза этопозида.</li> </ul>		
Любая другая неразрешившаяся токсичность $\geq 3$ степени	Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.		

### 6.2.2 Динутуксимаб бета и индукционная химиотерапия COJEC

Индукционную терапию применяют в течение 10 недель 10-дневными циклами и продолжают независимо от числа нейтрофилов или тромбоцитов и контролируемой инфекции. Три разных курса проводят каждые 10 дней. Проконсультироваться со спонсором или медицинским наблюдателем CRO, если GFR <80 мл/мин  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>.

Схему индукционной химиотерапии COJEC проводят 10-дневными циклами.

Применение G-CSF 5 мкг/кг/сутки п/к во время индукционного цикла В рекомендуется начинать через 24 часа после последней химиотерапии и прекращать за день до начала следующего курса с интервалом по меньшей мере 24 часов между последним введением G-CSF и началом химиотерапии.

Применение полиэтиленгликоля-филграстима не допускается.

Первые 2 цикла, состоящие из цикла А и цикла В, проводят без динутуксимаба бета. Остальные циклы проводят в комбинации с динутуксимабом бета.

**Первые циклы А и В без динутуксимаба бета.**

#### 6.2.2.1 Цикл А без динутуксимаба бета

Начало	• День 1							
День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8
Винкристин, 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в макс. 2 мг (болюс)	x							
Карбоплатин, 750 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в (1 ч)	x							
Этопозид, 175 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в (4 ч)	x	x						
Гидратация 2000 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в	x							
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к			x	x	x	x	x	x
Сокращения: G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.								
<b>Сроки в цикле А</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Винкристин в 0 ч — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в виде однократного в/в болюса.</li> <li>Карбоплатин в 0 ч — препарат стандартной дозы, инфузия 750 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 ч в 5% декстрозе.</li> <li>Этопозид через 1 ч — препарат стандартной дозы, инфузия 175 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 ч в 0,9% физиологическом растворе.</li> <li>Химиотерапию цикла А начинают с болюсного введения винкрестина и немедленного начала инфузии карбоплатина (1 час), за которой сразу следует инфузия этопозиды (4 часа).</li> </ul>							
<b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b>	Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в					(болюс)	
	Карбоплатин	25 мг/кг/сутки в/в					(1 ч)	
	Этопозид	5,833 мг/кг/сутки в/в					(4 ч)	
Сокращение: в/в = внутривенно.								
<b>Модификации дозы</b>								
<b>Инфекция:</b>	• 4 степень: снизить дозы карбоплатина и этопозиды до 75%							

	от полной дозы. Ввести полную дозу винкристина.
<b>Гепатотоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не изменять дозы при отклонениях трансаминаз. Если общий билирубин составляет от 26 до 50 мкмоль/л, следует ввести 50% дозу этопозид, если общий билирубин составляет <math>\geq 51</math> мкмоль/л, исключить этопозид и винкристин. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится. Модификации дозы карбоплатина не требуются. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится.</li> </ul>
<b>Нейротоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исключить винкристин при тяжелом запоре <math>\geq 3</math> степени по NCI-CTCAE версии 5.0 или сильном отвисании стопы/птозе. Возобновить в дозе 66% в последующем цикле в случае выздоровления.</li> </ul>
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Никаких модификаций не требуется, если диурез нормальный.</li> </ul>
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность <math>\geq 3</math> степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>

### 6.2.2.2 Цикл В без динутуксимаба бета

<b>Начало</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>День 11</li> </ul>							
<b>День лечения</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Винкристин, 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в макс. 2 мг (болюс)	x							
Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (24 ч)	x							
Гидратация 3000 мл/м <sup>2</sup> /день (48 ч) в/в	x	x						
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к		x	x	x	x	x	x	x
Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/к = подкожно.								
<b>Сроки в цикле В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Винкристин в/в болюсно или 1-часовая инфузия в соответствии с местными правилами.</li> <li>Предварительная гидратация для цисплатина: инфузия со скоростью 200 мл/м<sup>2</sup>/ч в течение 3 часов 0,9% хлорида натрия с 10 ммоль/л хлорида калия.</li> <li>Маннит 20% в 0 ч — короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>.</li> </ul>							

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Маннит 20% через 2,5 ч — короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>.</li> <li>• Цисплатин через 3 ч — 80 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч в мини-пакете наряду с гидратацией в течение 24 ч в 0,9% хлориде натрия.</li> <li>• Начало гидратации параллельно с цисплатином: 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 30 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия, 2,5 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч кальция глюконата, 10 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч сульфата магния.</li> <li>• Маннит 20% через 9 ч — если диурез падает ниже 400 мл/м<sup>2</sup>/6 ч, короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>, повторить после этого при наличии показаний.</li> <li>• Через 27 ч начать гидратацию после введения цисплатина: 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 60 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия, 2,5 ммоль/м<sup>2</sup> глюконата кальция, 10 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч сульфата магния.</li> </ul>						
<p>Во время предварительной гидратации, инфузии цисплатина вместе с его параллельной гидратацией и гидратацией после введения цисплатина следует вести тщательный учет вводимой и выводимой жидкости, чтобы предотвратить гидратационную перегрузку и обеспечить диурез. Цисплатин вводят в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в сочетании с форсированным маннитом диурезом: маннит 20% в дозе 40 мл/м<sup>2</sup> следует вводить за 3 часа 30 минут до начала инфузии цисплатина и после этого, если диурез падает ниже 400 мл/м<sup>2</sup>/6 часов (во время инфузии цисплатина следует избегать введения фуросемида из-за его усиливающего действия на ототоксичность). Добавление магния во время лечения цисплатином рекомендуется в суточной дозе 180 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение периода индукции, при этом может потребоваться коррекция после строгого контроля уровня магния. Маннит и магний не следует назначать одновременно, так как маннит и магний несовместимы. Добавление кальция, калия и фосфата также может быть модифицировано в соответствии с уровнями в сыворотке.</p>							
<p><b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b></p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="635 1514 820 1547">Винкристин</td> <td data-bbox="820 1514 1214 1547">0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг</td> <td data-bbox="1214 1514 1370 1547">(болус)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="635 1547 820 1581">Цисплатин</td> <td data-bbox="820 1547 1214 1581">2,666 мг/кг/сутки в/в непр.</td> <td data-bbox="1214 1547 1370 1581">(24 ч)</td> </tr> </table> <p>Сокращения: непр. = непрерывно; в/в = внутривенно; макс. = максимум.</p>	Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг	(болус)	Цисплатин	2,666 мг/кг/сутки в/в непр.	(24 ч)
Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг	(болус)					
Цисплатин	2,666 мг/кг/сутки в/в непр.	(24 ч)					
<p><b>Модификации дозы</b></p>							
<p><b>Инфекция</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 степень: без модификаций</li> </ul>						
<p><b>Гепатотоксичность</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не изменять дозы при отклонениях трансаминаз. Если общий билирубин ≥51 мкмоль/л, исключить винкристин. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится. Модификации дозы цисплатина не требуются. Возобновить нормальные</li> </ul>						

	дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится.
<b>Нейротоксичность</b>	• Исключить винкристин при тяжелом запоре $\geq 3$ степени или сильном отвисании стопы/птозе. Возобновить в дозе 66% в последующем цикле в случае выздоровления.
<b>Функция почек</b>	• Если $GFR \leq 60$ мл/мин/ $m^2$ , следует обратиться к спонсору или медицинскому наблюдателю CRO.
<b>Ототоксичность</b>	• Если $\geq 3$ степень, исключить цисплатин и связаться со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность <math>\geq 3</math> степени</b>	• Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.

### 6.2.2.3 Цикл С с динутуксимабом бета

<b>Начало</b>	• Дни 21 и 61							
<b>День лечения</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Винкристин, 1,5 мг/ $m^2$ /сутки в/в макс. 2 мг (1 ч)	x							
Циклофосфамид, 1,05 г/ $m^2$ /сутки в/в (1 ч)	x	x						
Этопозид, 175 мг/ $m^2$ /сутки в/в (4 ч)	x	x						
Гидратация 3000 мл/ $m^2$ /сутки в/в	x	x						
Гидратация 1500 мл/ $m^2$ /сутки в/в / п/о			x	x <sup>a</sup>				
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к			x	x	x	x	x	x
<b>Динутуксимаб бета (см. также таблицу 11)</b>								
Продолжительность инфузии -1: 10 мг/ $m^2$ /сутки непр. (48 ч)		x	x					
Продолжительность инфузии 1: 10 мг/ $m^2$ /сутки непр. (72 ч)		x	x	x				
Продолжительность инфузии 2: 10 мг/ $m^2$ /сутки непр. (96 ч)	x	x	x	x				
Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.								
а применять только при введении динутуксимаба бета.								
Во время инфузии после введения циклофосфамида следует вести тщательный учет вводимой и выводимой жидкости, чтобы предотвратить перегрузку жидкостью и обеспечить надлежащий диурез. Если диурез падает ниже 400 мл/ $m^2$ /6 ч, следует ввести фуросемид в дозе 0,5–1,0 мг/кг.								
<b>Сроки в цикле С</b>	• Винкристин в 0 ч — 1,5 мг/ $m^2$ (максимальная доза 2 мг) внутривенно болюсно или 1-часовая инфузия							

	<p>в соответствии с местными правилами.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Этопозид в 0 ч — пакеты стандартного размера, инфузия 175 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 ч в 0,9% физиологическом растворе.</li> <li>• МЕСНА через 4 ч — 200 мг/м<sup>2</sup> в/в болюс.</li> <li>• Циклофосфамид через 4 ч — 1,05 г/м<sup>2</sup> в виде в/в болюса с последующей инфузией после введения циклофосфамида в течение 24 часов с 1,2 г/м<sup>2</sup>/24 ч МЕСНА, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 60 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия.</li> <li>• Этопозид через 28 ч — пакеты стандартного размера, инфузия 175 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 ч, как указано выше.</li> <li>• Циклофосфамид через 32 ч — 1,05 г/м<sup>2</sup> в виде в/в болюса с последующей инфузией после введения циклофосфамида в течение 24 часов с: 1,2 г/м<sup>2</sup>/24 ч МЕСНА, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 60 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия.</li> <li>• Начало приема габапентина варьирует и зависит от DL динутуксимаба бета.</li> <li>• Прием габапентина начинают за 3 дня до первой дозы динутуксимаба бета (день -3).</li> <li>• Дозировка габапентина: 10 мг/кг/доза п/о.</li> <li>• День - 3: 1 × 10 мг/кг п/о; день - 2: 2 × 10 мг/кг п/о; день - 1: 3 × 10 мг/кг п/о.</li> <li>• Дозу габапентина постепенно снижают в первый день после окончания инфузии динутуксимаба бета (день +1).</li> <li>• День +1: 2 × 10 мг/кг п/о; день +2: 1 × 10 мг/кг п/о; день +3: остановка.</li> <li>• Непрерывную инфузию морфина (30 мкг/кг/ч) начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>• Непрерывную инфузию морфина можно постепенно снижать, начиная с дня 2 инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>• Непрерывное совместное лечение жаропонижающими препаратами и другие поддерживающие меры для динутуксимаба бета начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. См. приложение 3.</li> <li>• Инфузию динутуксимаба бета начинают со скоростью 2 мл/ч (подробную информацию см. в пункте 6.1).</li> </ul>		
Адаптации дозы для детей ≤12 кг	Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг	(1 ч)
	Циклофосфамид	35 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)

	Этопозид	5,833 мг/кг/д в/в	(4 ч)
Сокращения: в/в = внутривенно; макс. = максимум.			
<b>Модификации дозы</b>			
<b>Инфекция</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 степень: снизить дозы циклофосфамида и этопозид до 75% от полной дозы. Ввести полную дозу винкристина.</li> </ul>		
<b>Гепатотоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не изменять дозы при отклонениях трансаминаз. Если общий билирубин составляет от 26 до 50 мкмоль/л, следует ввести 50% дозу этопозид; если общий билирубин <math>\geq</math>51 мкмоль/л, исключить этопозид и винкристин. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится. Модификации дозы циклофосфамида не требуются. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится.</li> </ul>		
<b>Нейротоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исключить винкристин при тяжелом запоре <math>\geq</math>3 степени или сильном отвисании стопы/птозе. Возобновить в дозе 66% в последующем цикле в случае выздоровления.</li> </ul>		
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Модификации не требуются, если диурез нормальный.</li> </ul>		
<b>Геморрагический цистит в предыдущем цикле</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличить дозу МЕСНА на 50% и увеличить гидратацию в соответствии со стандартами медицинского учреждения.</li> </ul>		
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность <math>\geq</math>3 степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>		

#### 6.2.2.4 Цикл В с динутуксимабом бета

<b>Начало</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дни 31, 51 и 71.</li> </ul>
---------------	--

День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8
Винкристин, 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в макс. 2 мг (болюс)	x							
Цисплатин 80 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в непр. (24 ч)	x							
Гидратация 3000 мл/м <sup>2</sup> /день (48 ч) в/в	x	x						
Гидратация 1500 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в / п/о			x	x <sup>a</sup>				
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к		x	x	x	x	x	x	x
<b>Динутуксимаб бета (см. также таблицу 11)</b>								
Продолжительность инфузии -1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (48 ч)		x	x					
Продолжительность инфузии 1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (72 ч)		x	x	x				
Продолжительность инфузии 2: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (96 ч)	x	x	x	x				

Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.

a применять только при введении динутуксимаба бета

Сроки в цикле В	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Винкристин в/в болюсно или 1-часовая инфузия в соответствии с местными правилами.</li> <li>Предварительная гидратация для цисплатина: инфузия со скоростью 200 мл/м<sup>2</sup>/ч в течение 3 часов 0,9% хлорида натрия с 10 ммоль/л хлорида калия.</li> <li>Маннит 20% в 0 ч — короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>.</li> <li>Маннит 20% через 2,5 ч — короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>.</li> <li>Цисплатин через 3 ч — 80 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч в мини-пакете наряду с гидратацией в течение 24 ч в 0,9% хлориде натрия.</li> <li>Начало гидратации параллельно с цисплатином: 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 30 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия, 2,5 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч кальция глюконата, 10 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч сульфата магния.</li> <li>Маннит 20% через 9 ч — если диурез падает ниже 400 мл/м<sup>2</sup>/6 ч, короткая инфузия в дозе 40 мл/м<sup>2</sup>, повторить после этого при наличии показаний.</li> <li>Начать гидратацию после введения цисплатина через 27 ч: 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 0,9% хлорида натрия, 1,5 л/м<sup>2</sup>/24 ч 5% глюкозы, 60 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч хлорида калия, 2,5 ммоль/м<sup>2</sup> глюконата кальция, 10 ммоль/м<sup>2</sup>/24 ч сульфата магния.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начало приема габапентина варьирует и зависит от DL динутуксимаба бета.</li> <li>Прием габапентина начинают за 3 дня до первой дозы динутуксимаба бета (день -3).</li> <li>Дозировка габапентина: 10 мг/кг/доза п/о.</li> <li>День - 3: 1 × 10 мг/кг п/о; день - 2: 2 × 10 мг/кг п/о; день - 1: 3 × 10 мг/кг п/о.</li> <li>Дозу габапентина постепенно снижают в первый день после окончания инфузии динутуксимаба бета (день +1).</li> <li>День +1: 2 × 10 мг/кг п/о; день +2: 1 × 10 мг/кг п/о; день +3: остановка.</li> <li>Непрерывную инфузию морфина (30 мкг/кг/ч) начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>Непрерывную инфузию морфина можно постепенно снижать, начиная с дня 2 инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>Непрерывное совместное лечение жаропонижающими препаратами и другие поддерживающие меры для динутуксимаба бета начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. См. приложение 3.</li> <li>Инфузию динутуксимаба бета начинают со скоростью 2 мл/ч (подробную информацию см. в пункте 6.1).</li> </ul>						
<p>Во время предварительной гидратации, инфузии цисплатина вместе с его параллельной гидратацией и гидратацией после введения цисплатина следует вести тщательный учет вводимой и выводимой жидкости, чтобы предотвратить гидратационную перегрузку и обеспечить диурез. Цисплатин вводят в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в сочетании с форсированным маннитом диурезом: маннит 20% в дозе 40 мл/м<sup>2</sup> следует вводить за 3 часа 30 минут до начала инфузии цисплатина и после этого, если диурез падает ниже 400 мл/м<sup>2</sup>/6 часов (во время инфузии цисплатина следует избегать введения фуросемида из-за его усиливающего действия на ототоксичность). Добавление магния во время лечения цисплатином рекомендуется в суточной дозе 180 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение периода индукции, при этом может потребоваться коррекция после строгого контроля уровня магния. Маннит и магний не следует назначать одновременно так как маннит и магний несовместимы. Добавление кальция, калия и фосфата также может быть модифицировано в соответствии с уровнями в сыворотке.</p>							
<p><b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b></p>	<table border="1"> <tr> <td>Винкрестин</td> <td>0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг</td> <td>(болюс)</td> </tr> <tr> <td>Цисплатин</td> <td>2,666 мг/кг/сутки в/в непр.</td> <td>(24 ч)</td> </tr> </table> <p>Сокращения: непр. = непрерывно; в/в = внутривенно; макс. = максимум.</p>	Винкрестин	0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг	(болюс)	Цисплатин	2,666 мг/кг/сутки в/в непр.	(24 ч)
Винкрестин	0,05 мг/кг/сутки в/в макс. 2 мг	(болюс)					
Цисплатин	2,666 мг/кг/сутки в/в непр.	(24 ч)					
<p><b>Модификации дозы</b></p>							
<p><b>Инфекция</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 степень: без модификаций.</li> </ul>						

<b>Гепатотоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не изменять дозы при отклонениях трансаминаз. Если общий билирубин <math>\geq 51</math> мкмоль/л, исключить винкрестин. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится. Модификации дозы цисплатина не требуются. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится.</li> </ul>
<b>Нейротоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить винкрестин при тяжелом запоре или сильном отвисании стопы/птозе. Возобновить в дозе 66% в последующем цикле в случае выздоровления.</li> </ul>
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если <math>GFR \leq 60</math> мл/мин/м<sup>2</sup>, следует обратиться к спонсору или медицинскому наблюдателю.</li> </ul>
<b>Ототоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 3</math> степень: исключить цисплатин и обратиться к исследователю.</li> </ul>
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность <math>\geq 3</math> степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>

## 6.2.2.5 Цикл А с динутуксимабом бета

<b>Начало</b>	• День 41.							
<b>День лечения</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Винкристин, 1,5 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в макс. 2 мг (болюс)	x							
Карбоплатин, 750 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в (1 ч)	x							
Этопозид 175 мг/м <sup>2</sup> /сутки в/в (4 ч)	x	x						
Гидратация 2000 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в	x							
Гидратация 1500 мл/м <sup>2</sup> /сутки в/в / п/о		x	x	x <sup>a</sup>				
G-CSF, 5 мкг/кг/сутки п/к			x	x	x	x	x	x
<b>Динутуксимаб бета (см. также таблицу 11)</b>								
Продолжительность инфузии -1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (48 ч)		x	x					
Продолжительность инфузии 1: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (72 ч)		x	x	x				
Продолжительность инфузии 2: 10 мг/м <sup>2</sup> /сутки непр. (96 ч)	x	x	x	x				
Сокращения: непр. = непрерывно; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; в/в = внутривенно; макс. = максимум; п/о= перорально; п/к = подкожно.								
а применять только при введении динутуксимаба бета.								
<b>Сроки в цикле А</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Винкристин в 0 ч — 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза 2 мг) в виде однократного в/в болюса.</li> <li>• Карбоплатин в 0 ч — пакеты стандартного размера, инфузия 750 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 ч в 5% растворе декстрозы.</li> <li>• Этопозид в 1 ч — пакеты стандартного размера, инфузия 175 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 ч в 0,9% физиологическом растворе.</li> <li>• Химиотерапию цикла А начинают с болюсного введения винкристина и немедленного начала инфузии карбоплатина (1 ч), за которой сразу следует инфузия этопозид (4 ч).</li> <li>• Начало приема габапентина варьирует и зависит от DL динутуксимаба бета.</li> <li>• Прием габапентина начинают за 3 дня до первой дозы динутуксимаба бета (день -3).</li> <li>• Дозировка габапентина: 10 мг/кг/доза п/о.</li> <li>• День - 3: 1 × 10 мг/кг п/о; День - 2: 2 × 10 мг/кг п/о; День - 1: 3 × 10 мг/кг п/о.</li> <li>• Дозу габапентина постепенно снижают в первый день после окончания инфузии динутуксимаба бета (день +1).</li> </ul>							

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• День +1: 2 × 10 мг/кг п/о; день 2: 1 × 10 мг/кг п/о; день +3: остановка.</li> <li>• Непрерывную инфузию морфина (30 мкг/кг/ч) начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>• Непрерывную инфузию морфина можно постепенно снижать, начиная с дня 2 инфузии динутуксимаба бета.</li> <li>• Непрерывное совместное лечение жаропонижающими препаратами и другие поддерживающие меры для динутуксимаба бета начинают за 1 час до инфузии динутуксимаба бета. См. приложение 3.</li> <li>• Инфузию динутуксимаба бета начинают со скоростью 2 мл/ч (подробную информацию см. в пункте 6.1).</li> </ul>		
<b>Адаптации дозы для детей ≤12 кг</b>	Винкристин	0,05 мг/кг/сутки в/в	(болюс)
	Карбоплатин	25 мг/кг/сутки в/в	(1 ч)
	Этопозид	5,833 мг/кг/сутки в/в	(4 ч)
Сокращение: в/в = внутривенно.			
<b>Модификации дозы</b>			
<b>Инфекция</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 степень: снизить дозы карбоплатина и этопозиды до 75% от полной дозы. Ввести полную дозу винкристина.</li> </ul>		
<b>Гепатотоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не изменять дозы при отклонениях трансаминаз. Если общий билирубин составляет от 26 до 50 мкмоль/л, следует ввести 50% дозу этопозиды, если общий билирубин составляет ≥51 мкмоль/л, исключить этопозид и винкристин. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится. Модификации дозы карбоплатина не требуются. Возобновить нормальные дозы в последующем цикле, как только функция печени улучшится.</li> </ul>		
<b>Нейротоксичность</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить винкристин при тяжелом запоре ≥3 степени по NCI-CTCAE версии 5.0 или сильном отвисании стопы/птозе. Возобновить в дозе 66% в последующем цикле в случае выздоровления.</li> </ul>		
<b>Функция почек</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Модификации не требуются, если диурез нормальный.</li> </ul>		
<b>Любая другая неразрешившаяся токсичность ≥3 степени</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подлежит обсуждению со спонсором или медицинским наблюдателем CRO.</li> </ul>		

### 6.3 Подготовка/обработка/хранение/отчетность

1. Исследователь или уполномоченное лицо должны подтвердить, что во время транспортировки всего полученного динутуксимаба бета поддерживались надлежащие температурные условия, а также сообщать о любых несоответствиях и устранять их до применения динутуксимаба бета.
2. Только пациенты, включенные в исследование, могут получать исследуемый препарат, и только уполномоченный персонал исследовательского центра может предоставлять или вводить исследуемый препарат. Динутуксимаб бета должен храниться в безопасном, контролируемом месте исследовательского центра с регулируемыми условиями среды (вручную или автоматически) в соответствии с обозначенными условиями хранения с доступом только для исследователя и уполномоченного персонала исследовательского центра.
3. Исследователь, медицинское учреждение или руководитель медицинского учреждения (где применимо) отвечают за учет, сверку и ведение записей о динутуксимабе бета (т. е. записей о получении, сверке и окончательной утилизации).
4. Дополнительные указания и информация по окончательной утилизации неиспользованного динутуксимаба бета приведены в фармацевтическом руководстве.

Исследователь, сотрудник исследовательского центра или больничный фармацевт должны вести надлежащий учет получения и распределения всего исследуемого препарата с помощью формы учета препарата. Эти формы должны быть доступны для проверки в любое время.

### 6.4 Меры по минимизации систематической ошибки: рандомизация и заслепление

Данное исследование является нерандомизированным и не слепым.

### 6.5 Соблюдение приема исследуемого препарата

Исследуемый препарат вводят пациентам под наблюдением должным образом подготовленного персонала в исследовательском центре.

### 6.6 Сопутствующая терапия

При наличии каких-либо вопросов относительно сопутствующей или предшествующей терапии следует связаться с медицинским наблюдателем CRO.

Список исключенных лекарственных средств/видов терапии приведен в приложении 2.

Нейропатическая боль представляет собой предполагаемый побочный эффект динутуксимаба бета. Пациенты будут получать габапентин и в/в морфин. Если пациент не испытывает значительной боли во время первой инфузии динутуксимаба бета, в/в введение морфина может быть модифицировано по усмотрению исследователя. Ожидаются воспалительные побочные эффекты, требующие сопутствующего лечения жаропонижающими препаратами. Рекомендуется антигистаминная профилактика и профилактика гастрита. Инструкции по введению этих сопутствующих препаратов представлены в приложении 3.

### 6.6.1 Неотложная помощь

Динутуксимаб бета должен вводиться медицинским работником, подготовленным к лечению тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию. Инфузия динутуксимаба бета должна проводиться в условиях немедленной доступности полного комплекса реанимационных услуг.

## 6.7 Модификация дозы

Модификации дозы при токсичности химиотерапии приведены в пункте 6.2.

### 6.7.1 Общие указания по модификации дозы динутуксимаба бета

Предыдущий опыт применения динутуксимаба бета показал снижение токсичности динутуксимаба бета в последующих циклах. Таким образом, в данном исследовании скорость инфузии динутуксимаба бета может быть снижена или инфузия прервана в первом цикле лечения в соответствии с модификациями дозы, описанными в данном разделе. Пациенты, которым требуется перерыв в лечении более чем на 2 дня из-за токсичности, связанной с динутуксимабом бета, могут быть исключены из исследования после обсуждения со спонсором или медицинским наблюдателем CRO. Если инфузия была остановлена или скорость подачи снизилась в течение запланированного периода введения, то инфузия может быть восстановлена до исходной скорости инфузии, но не выше, в соответствии с пунктом 6.7.1.1; продолжительность лечения может быть увеличена на 20% от запланированного периода времени, чтобы завершить дозу на цикл, как запланировано (пример: если запланированная продолжительность 5 дней = 120 часов, то допускается продление вплоть до 144 часов) (правило 20%).

Общая доза динутуксимаба бета, которую можно безопасно вводить в каждом цикле, контролируется и учитывается DMC для определения рекомендуемой RP2D.

Модификации дозы динутуксимаба бета выполняются путем изменения скорости инфузии или прерывания инфузии. Обычно это происходит в случае токсичности 3 или 4 степени, как определено в NCI-CTCAE версии 5.0.

#### 6.7.1.1 Модификации скорости инфузии динутуксимаба бета

Модификации скорости инфузии динутуксимаба бета при проявлениях токсичности  $\geq 3$  степени, связанной с динутуксимабом бета, следующие:

- Отсутствие модификаций для гематологической токсичности  $\geq 3$  степени, скорректированной переливанием крови, и отсутствие модификаций для лейкоцитопении  $\geq 3$  степени, связанной с химиотерапией.
- При проявлениях токсичности  $\geq 3$  степени, связанной с динутуксимабом бета, за исключением случаев, указанных ниже, следует прекратить инфузию динутуксимаба бета.
  - Если токсичность разрешается или снижается до  $\leq 2$  степени при поддерживающих мерах в течение 1 дня, инфузию динутуксимаба бета можно возобновить со снижением скорости на 50% (1 мл/ч) для завершения введения назначенной дозы. Если пациент переносит динутуксимаб бета при более низкой скорости (т. е. токсичность остается на  $\leq 2$  степени) в

течение 12 часов, дозу можно увеличить до 100% скорости подачи (2 мл/ч). Если инфузия была остановлена или ее скорость уменьшилась в течение запланированного периода применения, скорость подачи не может превышать 2 мл/ч, при этом продолжительность лечения может быть увеличена на 20% от запланированного периода времени, чтобы завершить введение дозы на цикл, как запланировано (пример: если запланированная продолжительность 5 дней = 120 часов, то допускается продление вплоть до 144 часов). Если полная доза не введена в течение продленного на 20% периода, инфузию следует прекратить и зафиксировать общую дозу, введенную на тот момент.

- Если токсичность ( $\geq 3$  степени) повторяется при 100% скорости инфузии (2 мл/ч), введение следует прекратить и возобновить со скоростью 50% (1 мл/ч). Если токсичность разрешается или снижается до  $\leq 2$  степени при поддерживающих мерах, инфузию предписанной дозы завершают с более низкой скоростью. Скорость подачи не может превышать 2 мл/ч, при этом продолжительность лечения может быть увеличена на 20% от запланированного периода времени, чтобы завершить введение дозы на цикл, как запланировано (пример: если запланированная продолжительность 5 дней = 120 часов, то допускается продление до 144 часов).
- Если токсичность ( $\geq 3$  степени) повторяется при введении динутуксимаба бета с более низкой скоростью, лечение прекращают на весь цикл.

#### **6.7.2 Ожидаемые проявления токсичности, не требующие изменения скорости инфузии динутуксимаба бета**

Следующие ожидаемые проявления токсичности НЕ требуют модификации скорости инфузии при условии, что эти проявления токсичности оцениваются исследователем, а также пациентом и родителем или опекуном как переносимые.

- Боль 3 степени.
- Лихорадка 3 степени.
- Тошнота, рвота и диарея 3 степени.
- Кожная токсичность 2 степени (за исключением стабильной крапивницы 3 степени, которая остается стабильной и переносимой или улучшается при лечении [например, в/в введением дифенгидрамина] в течение 24 часов).
- Электролитный дисбаланс 3 степени (особенно гипонатриемия  $<130$  ммоль/л при отсутствии симптомов и последствий со стороны центральной нервной системы [ЦНС]), который улучшается при лечении в течение 24 часов.
- Гепатотоксичность 3 степени, которая возвращается к 1 степени ко времени следующего курса лечения динутуксимабом бета.
- Нейротоксичность 3 степени только с субъективными признаками (например, покалывание, горячие или холодные руки и т. д.)
- Состояние здоровья (от 30% до  $<50\%$ , см. пункт 9.2.4).
- Нарушение зрительной аккомодации, корректируемое очками с затемнением или без него.

- Измененный вкус.

Проявления токсичности, связанной с конкретным препаратом, включая указания по раннему обнаружению и управлению, описаны в приложении 4.

### 6.7.3 Повышение/снижение дозы динутуксимаба бета

Процесс повышения и снижения дозы динутуксимаба бета (процесс определения дозы) основан на оценке DLT, которые произошли, в соответствии с методом BOIN (19, 19).

В соответствии с методом BOIN решение об увеличении дозы, снижении ее уровня или сохранении того же уровня кумулятивной дозы определяется путем сравнения наблюдаемой частоты DLT при текущем уровне кумулятивной дозы с заданным интервалом допустимой токсичности. Если наблюдаемая частота DLT меньше или равна нижней границе интервала, то уровень кумулятивной дозы увеличивают. Если наблюдаемая частота DLT больше или равна верхней границе интервала, то кумулятивную дозу снижают. Если наблюдаемая частота DLT находится в пределах интервала, то кумулятивная доза остается неизменной.

Целевая частота DLT для данного клинического исследования составляет 33%, а соответствующие предварительно заданные границы повышения и снижения дозы динутуксимаба бета составляют 0,260 ( $\lambda_e$ ) и 0,395 ( $\lambda_d$ ) соответственно. Наблюдаемая частота DLT, применяемая для определения того, будет ли доза повышаться, снижаться или оставаться неизменной для следующей когорты, основывается на количестве пациентов, испытывающих DLT в течение временного окна, определенного выше, при текущем режиме дозирования. Если наблюдаемая частота DLT составляет:

- $\leq 0,260$ , дозу динутуксимаба бета повышают для следующей когорты.
- $\geq 0,395$ , дозу динутуксимаба бета снижают для следующей когорты.
- $0,269 < x < 0,395$ , доза динутуксимаба бета остается неизменной для следующей когорты.

После включения первых 2 пациентов и их оценки по отдельности, пациенты будут включены и оценены в группах по 3 пациента. Следует отметить, что должны быть доступны минимум 2 поддающихся оценке пациента, переносящих данный уровень кумулятивной дозы, прежде чем принимать решение о повышении кумулятивной дозы до следующего уровня. Поддающиеся оценке пациенты либо завершили первичный период наблюдения DLT без DLT, либо испытали DLT. Все включенные пациенты, получающие определенный уровень дозы, должны быть поддающимися оценке до принятия решения об изменении дозы.

В этой схеме пропуск доз не происходит. Если пациент прекращает участие до завершения основного периода наблюдения DLT по любой причине, отличной от DLT (и, следовательно, является неподдающимся оценке для расчета наблюдаемой частоты DLT), то пациент будет заменен. Замещающему пациенту будет назначен тот же уровень кумулятивной дозы, что и не поддающемуся оценке пациенту.

Включение пациентов в фазу повышения дозы продолжается до тех пор, пока не будет достигнут максимальный размер выборки (25 пациентов в каждой из когорт GPOH и COJEC), если иное не требуется правилами прекращения исследования, определенными ниже. MTD определяют как уровень



кумулятивной дозы динутуксимаба бета, который в комбинации с химиотерапией имеет расчетную частоту DLT, наиболее близкую к целевой частоте DLT.

### **Правила прекращения участия в исследовании динутуксимаба бета**

Процесс определения дозы динутуксимаба бета для каждой схемы химиотерапии повторяют до тех пор, пока не произойдет одно из следующего:

- Включено заданное общее количество поддающихся оценке пациентов.
- Точечная оценка вероятности токсичности для уровня кумулятивной дозы -1 выше 33%.
- 10 поддающихся оценке пациентов получали лечение при том же уровне кумулятивной дозы.

В случае если неприемлемая токсичность или DLT наблюдаются в начале периода оценки DLT с динутуксимабом бета при уровне кумулятивной дозы 1, модификации уровня кумулятивной дозы -1 рассматривает DMC.

### **6.8 Лечение после окончания исследования**

После окончания исследования (как определено в пункте 4.4) пациенты продолжают находиться под наблюдением своего врача.

## **8.0 ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА И ПРЕКРАЩЕНИЕ УЧАСТИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЕ СУБЪЕКТА**

### **8.1 Прекращение приема исследуемого препарата**

Как уже отмечалось, DMC отвечает за мониторинг характера и частоты АЕ, которые субъекты испытывают во время исследования.

Пациенты, прекратившие прием исследуемого препарата на этапе исследования, связанном с повышением дозы, могут быть заменены (см. пункт 8.3); пациенты, участвующие в этапе исследования, связанном с повышением дозы, не заменяются.

Данные, которые необходимо собрать во время прекращения лечения, последующее наблюдение и любые дополнительные оценки, которые необходимо выполнить, приведены в таблице SoA (пункт 1.1)

#### **8.1.1 Проявления дозолимитирующей токсичности**

Оценку токсичности для процесса определения дозы проводят во время первых комбинированных циклов каждой схемы индукционной химиотерапии, так что каждый цикл химиотерапии оценивают один раз в комбинации с динутуксимабом бета.

Период оценки DLT для комбинации химиотерапии с динутуксимабом бета является следующим:

- ГРОН с динутуксимабом бета: первые 2 цикла комбинации (N6, N5); COJEC с динутуксимабом бета: первые 3 цикла комбинации (курс С, В, А).

См. фиг. 1: Схематическое изображение когорт исследуемого лечения схемами индукционной химиотерапии GPOH или COJES в комбинации с динутуксимабом бета.

DLT определяется как АЕ, связанное с динутуксимабом бета, возникающее в течение периода оценки DLT, которое приводит к прекращению лечения или соответствует 1 из следующих критериев:

- Неврологическая токсичность  $\geq 3$  степени.
- Кардиотоксичность  $\geq 3$  степени.
- Сильная, непрекращающаяся невропатическая боль 4 степени, не отвечающая на непрерывную инфузию наркотических средств и другие адъювантные меры, включая инфузии лидокаина.
- Повышенная проницаемость капилляров  $\geq 3$  степени.
- Гипонатриемия 4 степени ( $<120$  ммоль/л), несмотря на адекватную инфузионную терапию.
- Кожная токсичность 4 степени.
- Зрительная токсичность 3 степени (т. е. субтотальная потеря зрения по шкале токсичности).
- Любая токсичность 4 степени (лабораторные отклонения или негематологическая токсичность), которая приводит к изменению управления, определяется как: снижение дозы химиотерапии или отсрочка следующего цикла ( $>7$  дней для схемы COJES с динутуксимабом бета или  $>14$  дней для схемы GPOH с динутуксимабом бета).
- Любая госпитализация в отделение интенсивной терапии для искусственной вентиляции легких/ионотропной поддержки/гемофильтрации.
- Любая смерть, не связанная явно с прогрессированием заболевания (токсичность 5 степени).

NCI-CTCAE версии 5.0 будет применяться для всех оценок степени тяжести. Увеличение продолжительности индукции и снижение дозы химиотерапии (из-за токсичности  $\leq 3$  степени) не считаются DLT, но контролируются и учитываются DMC для определения RP2D.

## 8.2 Правила прекращения участия в исследовании

### 8.2.1 Индивидуальные правила прекращения участия пациента в исследовании

Пациенты должны прекратить прием динутуксимаба бета и прекратить исследуемое лечение, если возникают следующие проявления токсичности:

- Аллергическая реакция 3 степени (бронхоспазм) и 4 степени (анафилаксия).
- Сывороточная болезнь  $\geq 3$  степени
- Сильная, непрекращающаяся невропатическая боль 4 степени, не отвечающая на непрерывную инфузию наркотических средств и другие адъювантные меры, включая инфузии лидокаина.
- Любое из следующих проявлений нейротоксичности:
  - Сенсорные изменения 3 степени, мешающие повседневной активности  $>2$  недель после завершения терапии динутуксимабом бета.
  - Объективная моторная слабость 3 степени.
  - Зрительная токсичность 3 степени (т. е. субтотальная потеря зрения по шкале токсичности).
- Гипонатриемия 4 степени ( $<120$  ммоль/л), несмотря на адекватную инфузионную терапию.

- Синдром повышенной проницаемости капилляров 4 степени (4 степень включает искусственную вентиляцию легких).
- Кожная токсичность 4 степени.
- Кардиотоксичность  $\geq 3$  степени.
- Пациенты исключаются из протокола, если в соответствии с Международными критериями оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой (INRC) произойдет прогрессирование заболевания, см. приложение 6 (18).
- Пациенты исключаются из протокола, если начало цикла лечения, включающего динутуксимаб бета, необходимо отложить на более чем 1 неделю (схема COJES с динутуксимабом бета) или на более чем 2 недели (схема GPOH с динутуксимабом бета) из-за токсичности. Если между исследователем и медицинским наблюдателем не достигнуто соглашение о продолжении лечения пациента на основании причины задержки, безопасности и самочувствия пациента.

### 8.2.2 Правила прекращения участия в исследовании

Следующие случаи токсичности приводят к приостановке участия пациентов в исследовании и рассмотрению DMC при наличии пациентов, у которых наблюдается:

- Неврологическая токсичность 4 степени.
- Кардиотоксичность 4 степени.
- Любая смерть, связанная с лечением (токсичность 5 степени).

DMC будет проинформирован о любом из вышеперечисленных случаев токсичности. Пациенты, участвующие в исследовании, в этот момент продолжают прием исследуемого препарата.

DMC может принять решение о:

- Продолжении исследования с модификацией или без нее, или
- Закрытии лечебной когорты, или
- Прекращении всего исследования.
- Модификации процедуры, связанной с пациентами, которые в настоящее время принимают участие в исследовании.

### 8.3 Прекращение участия/исключение пациента из исследования

- Родитель(-и) или законный опекун могут исключить пациента из исследования в любое время или пациент может быть исключен в любое время по усмотрению исследователя по причинам безопасности, поведения, соблюдения требований или административным причинам.
- Если родитель(-и) или законный опекун отзывает согласие на раскрытие информации в будущем, спонсор может сохранить и продолжать использовать любые данные, собранные до такого отзыва согласия.
- Если родитель(-и) или законный опекун исключает пациента из исследования, он/она может потребовать уничтожения любых образцов, взятых и не протестированных, а исследователь должен задокументировать это в протоколах исследования исследовательского центра.

- Прогрессирующее заболевание согласно INRC (см. приложение 6).
- Нежелательные явления или токсичность, требующие исключения из протокола терапии.
- Нарушение требований, которое, по мнению исследователя, не позволяет продолжать участие.
- Исследование прекращено спонсором.
- Данные, которые необходимо собрать во время прекращения участия в исследовании, последующее наблюдение и любые дополнительные оценки, которые необходимо выполнить, приведены в таблице SoA (пункт 1.1)

Если пациент считается не подлежащим оценке в течение основного периода наблюдения, то включение нового пациента в текущую когорту рассматривается, если количество подлежащих оценке пациентов меньше требуемого.

Если пациент исключается из исследования до завершения 75% дней периода DLT, не испытывая DLT до исключения, то к этой кумулятивной дозе может быть добавлен дополнительный пациент.

Пациенты, получившие менее 75% запланированной дозы в течение периода DLT по причинам токсичности, связанной с лечением, проверяются медицинским наблюдателем.

#### **8.4 Утрата связи с пациентом для последующего наблюдения**

Следующие действия должны быть предприняты, если пациент не вернулся в клинику для необходимого исследовательского визита:

- Исследовательский центр должен попытаться связаться с пациентом и перенести пропущенный визит как можно скорее, а также проконсультировать пациента о важности соблюдения назначенного графика визитов и выяснить, желает ли пациент и/или следует ли пациенту продолжать участие в исследовании.
- Прежде чем пациент будет считаться недоступным для последующего наблюдения, исследователь или его уполномоченное лицо должны приложить все усилия, чтобы восстановить контакт с пациентом (по возможности, 3 телефонных звонка и, при необходимости, заказное письмо на последний известный почтовый адрес пациента или местные эквивалентные способы). Эти попытки контакта должны быть задокументированы в медицинской карте пациента.

9.0 Если пациент по-прежнему недоступен, считается, что он/она исключен(-а) из исследования.

#### **8.0 ОЦЕНКИ И ПРОЦЕДУРЫ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Процедуры в рамках исследования и их сроки приведены в таблице 5 (GPOH) и таблице 6 (COJEC).
- Отказ от протокола или исключения не допускаются.
- Непосредственные проблемы безопасности следует обсудить со спонсором сразу же после возникновения или осведомления, чтобы определить, следует ли пациенту продолжать или прекратить прием исследуемого препарата.
- Соблюдение требований к плану исследования, в том числе указанных в таблице SoA (пункт 1.1), имеет важное значение и требуется для проведения исследования.

- Все оценки скрининга должны быть завершены и проверены, чтобы подтвердить соответствие потенциальных пациентов всем критериям приемлемости. Исследователь ведет журнал скрининга для записи информации обо всех пациентах, прошедших скрининг, и подтверждения соответствия или регистрации причин непрохождения скрининга, если применимо.
- Процедуры, проводимые в рамках рутинного клинического ведения пациента (например, анализ крови) и полученные до подписания ICF, могут быть применены для скрининга или в базовых целях при условии, что процедуры соответствуют критериям, указанным в протоколе, и были выполнены в сроки, указанные в таблице SoA (пункт 1.1).
- Максимальное количество крови, взятой у каждого пациента за время исследования, будет включено в ICF и лабораторное руководство.

### **9.1.1 Скрининг**

Период скрининга начинается с даты подписания информированного согласия и должен быть завершен в течение 21 дня.

Тесты, необходимые для установления диагноза нейробластомы стадии M, и другие обследования, проводимые до подписания формы согласия и требуемые в период скрининга, не нужно будет повторять. Пациентам, направленным в исследовательский центр с приемлемым качеством визуализации (которое должно быть оценено исследовательским центром), не нужно повторно проходить обследования.

#### ***9.1.1.1 Оценка основных характеристик пациента***

- Полный медицинский/хирургический анамнез.
- Сопутствующее лечение.
- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Масса тела.
- Рост.
- Общее состояние.
- Оценка боли (см. приложение 5).

#### ***9.1.1.2 Оценка заболевания***

Тесты, которые не проводились для оценки заболевания в период до скрининга, должны быть проведены, чтобы иметь доступ к полному набору результатов лабораторных и инструментальных исследований для оценки заболевания.

- Визуализация первичной опухоли (компьютерная томография [КТ]/магнитно-резонансная томография [МРТ]).
- Томография головного мозга (КТ/МРТ).

- Однофотонная эмиссионная томография всего тела с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT).
- Два аспирата костного мозга.
- Две трепанобиопсии костного мозга.
- Метаболиты катехоламинов в моче.
- Биопсия опухоли и гистология.
  - Если диагноз нейробластомы устанавливается по наличию клеток нейробластомы в костном мозге наряду с повышенным содержанием катехоламинов в моче, а не по биопсии первичной опухоли, то биопсия опухоли и гистология не требуются.
- Определение амплификации MYCN.
- Уровень лактатдегидрогеназы (LDH) и ферритина в сыворотке.

Некоторые тесты для оценки этих заболеваний могут быть не завершены до того, как пациенту потребуется начать первый цикл химиотерапии (без динутуксимаба бета). В частности, гистопатология, иммуногистохимия, статус MYCN и иногда визуализация MIBG могут занимать больше времени и могут выполняться в начале индукционной химиотерапии (без динутуксимаба бета).

При MIBG-негативной нейробластоме следует провести позитронно-эмиссионную томографию с [ $^{18}\text{F}$ ]-фтордезоксиглюкозой.

Эти оценки проводятся в соответствии с пересмотренными международными критериями оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой (18).

### **9.1.1.3 Исходная функция органов и лабораторные тесты**

- Сердечную функцию оценивают с помощью эхокардиографии и ЭКГ в 12-ти отведениях для определения фракции выброса и сердечного ритма. Исходный уровень важен для оценки ожидаемой кардиотоксичности антрациклинов и неожиданной токсичности.
- Проверка слуха важна на исходном уровне для оценки ототоксичности, особенно цисплатина.
- Легочную функциональную пробу (PFT) проводят у пациентов, способных пройти тест. Насыщение кислородом в воздухе помещения может заменить PFT у пациентов, которые не могут пройти PFT. Эта важная исходная информация также необходима для долгосрочной оценки токсичности после высокодозной химиотерапии BuMel (HDC).
- Общий анализ крови (гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула [нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы]) и биохимия, включая клиренс креатинина и/или цистатина С, натрий, калий, хлорид, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, С-реактивный белок (CRP) позволяет оценить исходные гематологические, печеночные и почечные характеристики.
- Анализ на беременность для пациенток детородного возраста.
- Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), инфекция гепатита В и гепатита С.

Тесты, проведенные в период до скрининга, не нужно повторять в период скрининга. Эти тесты должны быть завершены до начала первого цикла химиотерапии.

#### 9.1.1.4 Исходное состояние иммунных параметров

Чтобы сравнить иммуномодуляцию исследуемым препаратом с исходным уровнем, требуется оценка следующих параметров на исходном уровне:

- Иммунофенотип.
- Генотипирование, полиморфизмы, несоответствие киллерного иммуноглобулин-подобного рецепторов (KIR)/KIR-лигандов.
- НАСА, комплементзависимая цитотоксичность (CDC) и ADCC.

#### 9.1.2 Оценка до начала циклов химиотерапии без динутуксимаба бета

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Масса тела.
- Общее состояние.
- Оценка боли.
- Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы).
- Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, CRP.
- Анализ на беременность для пациенток детородного возраста.
- АЕ.
- Сопутствующее лечение.
- Сердечную функцию оценивают с помощью эхокардиографии и ЭКГ в 12-ти отведениях для определения фракции выброса и сердечного ритма. Исходный уровень важен для оценки ожидаемой кардиотоксичности антрациклинов и неожиданной токсичности.
- Проверка слуха.
- Клиренс креатинина и/или цистатина С.

Эти оценки должны быть доступны до первой дозы химиотерапии в день 1. Информация может быть собрана за вплоть до 96 часов до первого введения дозы.

#### 9.1.3 Оценка до начала циклов химиотерапии с динутуксимабом бета

Следующие оценки должны быть доступны до первой дозы химиотерапии в день 1. Информация может быть собрана за вплоть до 96 часов до первого введения дозы химиотерапии. Информация необходима для оценки того, можно ли проводить лечение, требуется ли адаптация дозы, а также для расчета доз препарата.

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).

- Общее состояние.
- Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы).
- Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, и CRP.
- Анализ на беременность для пациенток детородного возраста.
- Эхокардиография и ЭКГ в 12-ти отведениях до проведения циклов химиотерапии, содержащих антрациклины.
- Проверка слуха до проведения циклов химиотерапии, содержащих цисплатин или карбоплатин.

Следующие процедуры выполняют в день 1 цикла до введения первой дозы химиотерапии:

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Общее состояние.
- Оценка боли (см. приложение 5).
- АЕ.
- Сопутствующее лечение должно быть задокументировано.

#### ***9.1.3.1 Оценка во время химиотерапии без динутуксимаба бета***

- Ежедневное физическое обследование.
- Ежедневное измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Ежедневное взвешивание.
- Ежедневное документирование общего состояния.
- Ежедневная оценка боли (см. приложение 5).
- Ежедневная оценка АЕ.
- Ежедневное документирование сопутствующего лечения.

Ежедневные оценки начинаются с дня 1 и продолжаются до последнего дня химиотерапии.

- Общий анализ крови и биохимия в последний день химиотерапии. Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, и CRP.

#### ***9.1.3.2 Оценка во время химиотерапии с динутуксимабом бета***

- Ежедневное физическое обследование.
- Ежедневное измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Ежедневное взвешивание.
- Ежедневное документирование общего состояния.
- Ежедневная оценка боли (см. приложение 5).



- Ежедневная оценка АЕ.
- Ежедневное документирование сопутствующего лечения.

Ежедневные оценки начинаются в день 1 и продолжаются до последнего дня химиотерапии или последнего дня введения динутуксимаба бета, в зависимости от того, что наступит последним.

- Начало и окончание инфузии динутуксимаба бета: общий анализ крови и биохимия: общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, CRP.
- Иммунофенотипирование: берут 2 образца: в первый день (до введения дозы) и в последний день инфузии динутуксимаба бета (окончание инфузии).
- Пробы для PK, CDC и ADCC необходимо взять в первый день (до введения дозы) и в последний день инфузии динутуксимаба бета (окончание инфузии).
- НАСА.

#### **9.1.3.3 Оценка после химиотерапии без динутуксимаба бета и с динутуксимабом бета**

Документация о нежелательных явлениях и сопутствующем лечении будет оформляться один раз после завершения химиотерапии динутуксимабом бета во время визита до следующего цикла.

#### **9.1.3.4 Оценка лечения в середине индукции**

Оценка заболевания во время лечения включает следующие тесты:

- $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT.
- Двусторонняя аспирация костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Двусторонняя трепанобиопсия костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Метаболиты катехоламинов в моче.

Замена  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT на позитронно-эмиссионную томографию с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой у пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой.

#### **Время проведения**

Индукция GPOH с динутуксимабом бета: после первого цикла химиотерапии N6. До второго цикла N5.

Индукция COJES с динутуксимабом бета: после второго цикла химиотерапии B. До второго цикла химиотерапии A.

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Масса тела.

- Документирование общего состояния.
- Оценка АЕ.
- Документирование сопутствующего лечения.
- Общий анализ крови и биохимия. Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, CRP.
- Эхокардиография.

#### **9.1.3.5 Окончание оценки индукционного лечения (= окончание индукции)**

Оценка заболевания в конце индукции до HDC включает следующие тесты, период времени 4 недели до начала режима кондиционирования:

- $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT.
- МРТ/КТ (1. головной мозг, также при отрицательном результате на исходном уровне; 2. первичная опухоль).
- Двусторонняя аспирация костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Двусторонняя трепанобиопсия костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Метаболиты катехоламинов в моче.

Замена  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT на позитронно-эмиссионную томографию с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой у пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой при первоначальном обследовании.

Требуются дополнительные оценки безопасности:

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Масса тела.
- Документирование общего состояния.
- АЕ.
- Документирование сопутствующего лечения.
- Эхокардиография.
- ЭКГ в 12-ти отведениях.
- Проверка слуха.
- PFT/сатурация  $\text{O}_2$  в воздухе помещения.
- Общий анализ крови и биохимия: Общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT, AST, общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, CRP.
- Анализ на беременность для пациенток детородного возраста.
- НАСА.

Для пациентов, которые не продолжают HDC после индукции и переходят на альтернативную терапию из-за рефрактерного заболевания, визит в конце индукции также будет служить в качестве визита в конце исследования. Регистрируют подробную информацию о лечении рака после исследования, включая, помимо прочего, поддерживающую терапию (обычно тип и объем/продолжительность лечения рака).

#### **9.1.3.6 Оценка через 100 дней после HDC (окончание исследования)**

В день 100 после визита HDC исследование завершается. Момент времени оценки может попасть во временное окно  $\pm 2$  недели примерно в день 100 после HDC.

Оценка заболевания через 100 дней после HDC включает следующие тесты:

- $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT.
- МРТ/КТ (1. головной мозг, также при отрицательном результате на исходном уровне; 2. первичная опухоль).
- Двусторонняя аспирация костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Двусторонняя трепанобиопсия костного мозга (повторяют также при отрицательном результате на исходном уровне).
- Метаболиты катехоламинов в моче.

Замена  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT на позитронно-эмиссионную томографию с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой у пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой при первоначальном обследовании.

Требуются дополнительные оценки безопасности:

- Физическое обследование.
- Измерение показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота пульса, температура тела).
- Масса тела.
- Документирование общего состояния.
- АЕ.
- Документирование сопутствующего лечения.
- Эхокардиография.
- ЭКГ в 12-ти отведениях.
- Проверка слуха.
- PFT/сатурация  $\text{O}_2$  в воздухе помещения.
- Общий анализ крови и биохимия: общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, базофилы). Биохимия: натрий, калий, хлориды, ALT (SGPT), AST (SGOT), общий билирубин, креатинин и/или цистатин С, и CRP.
- Анализ на беременность для пациенток детородного возраста.
- НАСА: Берут 1 образец. Образец обрабатывают и хранят.

## 9.2 Оценки эффективности

Запланированные моменты времени для всех оценок эффективности приведены в таблице SoA (пункт 1.1).

Визуализация, аспирация/биопсия костного мозга и анализ крови будут выполняться для оценки ответа опухоли. Исследователь отвечает за определение ответа пациента в соответствии с приложением 6. Оцениваемые параметры ответа опухоли включают следующее:

- Лучший общий ответ (полный ответ, частичный ответ [PR], незначительный ответ [MR], стабилизация заболевания [SD] [продолжительностью 12 недель] или прогрессирование заболевания).
- ORR (CR+PR).
- Коэффициент клинической пользы (CBR) (CR или PR, или MR, или SD [продолжительностью по меньшей мере 12 недель]).
- Продолжительность ответа или продолжительность SD.

Также оценивают конечные моменты времени до события, время до прогрессирования, выживаемость без прогрессирования и OS в течение периода наблюдения в рамках исследования.

### 9.2.1 Визуализация

При скрининге пациенты проходят томографию  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT. Для пациентов с MIBG-отрицательной нейробластомой, выявленной при первоначальном обследовании, томографию  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT заменяют на позитронно-эмиссионную томографию с [ $^{18}\text{F}$ ]-фтордезоксиглюкозой при последующих оценках.

Эти оценки проводят согласно пересмотренной версии INRC (см. приложение 6).

По показаниям будет проведена МРТ или КТ головного мозга и первичной опухоли. МРТ головного мозга с контрастным усилением является предпочтительной; однако, если контраст МРТ противопоказан, тогда МРТ без контраста или КТ с/без контраста допустимы.

### 9.2.2 Аспират костного мозга и биопсия

Для выявления и количественного определения опухолевых клеток в костном мозге и тонкоигольном аспирате рекомендуются антитела к GD2, применяемые для диагностики костного мозга, а также антитела к NB84a, CD56 и S-100 для материала, полученного методом тонкоигольной аспирационной биопсии.

### 9.2.3 Оценка боли

Шкалу оценки интенсивности боли у пациента в виде изображений выражения лица используют при опросе родителя или опекуна, который должен указать уровень боли, которую пациент чувствует в разные моменты времени в ходе исследования. В дневник пациента включают изображения для оценки по шкале от 0 до 10 с шагом 2, где 0 — отсутствие боли, а 10 — очень сильная боль.

Кроме того, баллы оценки боли оцениваются родителем или опекуном и/или исследователем с помощью баллов оценки боли, включенных в приложение 5.

#### **9.2.4 Общее состояние**

Повседневную деятельность оценивают с помощью шкалы Ланского (Lansky Play-Performance Scale) для пациентов <16 лет и шкалы Карновского (Karnofsky Performance Scale) для пациентов >16 лет.

### **9.3 Оценки безопасности**

Запланированное время проведения всех оценок безопасности приведено в таблице 5 (GPOH) и Таблице 6 (COJEC).

#### **9.3.1 Демографические данные и медицинский анамнез**

Демографические данные и соответствующий медицинский и хирургический анамнез регистрируют в CRF.

#### **9.3.2 Физикальные обследования**

- При скрининге полное физикальное обследование включает как минимум оценку сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной и нервной систем.
- При последующих оценках краткое физикальное обследование включает, как минимум, оценку состояния кожи, легких, сердечно-сосудистой системы и брюшной полости (печени и селезенки).
- Проводят проверку слуха для выявления ототоксичности.
- Исследователи должны обратить особое внимание на клинические признаки, связанные с предыдущими серьезными заболеваниями.

#### **9.3.3 Показатели жизненно важных функций**

- Оценивают оральную температуру, частоту пульса и артериальное давление.
- Измерения артериального давления и пульса проводят с помощью полностью автоматизированного устройства. Ручные методы используют только в том случае, если автоматизированное устройство недоступно.
- Измерению артериального давления и пульса должны предшествовать не менее 5 минут отдыха пациента в тихой обстановке без отвлекающих факторов (например, телевизора, мобильных телефонов).
- Показатели жизненно важных функций (которые необходимо измерять перед забором крови для лабораторных исследований) состоят из 1 измерения пульса и 3 измерений артериального давления.

#### **9.3.4 Рост и масса тела**

Рост (только скрининг) и масса тела измеряют и записывают в соответствии со стандартными процедурами исследовательского центра.

### 9.3.5 Эхокардиограмма

Функцию сердца оценивают с помощью эхокардиограммы при скрининге/исходном уровне. При наличии клинических признаков или симптомов может быть выполнена дополнительная визуализация сердца. Тот же метод визуализации следует применять для дополнительной визуализации.

### 9.3.6 Электрокардиограмма

Одну ЭКГ в 12 отведениях получают, как указано в таблице SoA (пункт 1.1), с помощью аппарата ЭКГ, который автоматически вычисляет частоту сердечных сокращений и измеряет интервалы PR, QRS, QT и QTcF (корригированный QT по формуле Фредерика).

### 9.3.7 Легочная функциональная проба

Легочную функциональную пробу проводят у пациентов, способных пройти тест. Насыщение кислородом в воздухе помещения может заменить PFT у пациентов, которые не могут пройти PFT. Эта важная исходная информация необходима также для долгосрочной оценки токсичности после введения HDC BuMe1.

### 9.3.8 Лабораторные оценки клинической безопасности

- Должны быть выполнены клинические лабораторные тесты — сроки и частота приведены в таблице SoA (пункт 1.1).
- Исследователь должен просмотреть лабораторный отчет, задокументировать этот обзор и зафиксировать любые клинически значимые (CS) изменения, происходящие во время исследования, в разделе AE CRF. Лабораторные отчеты должны быть прикреплены к первичным документам. Клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований — это те результаты, которые не связаны с основным заболеванием, если только исследователь не считает их более тяжелыми, чем ожидалось для состояния пациента.
- Все лабораторные тесты со значениями, которые во время участия в исследовании или в течение 30 дней после последней дозы динутуксимаба бета считались клинически значимыми отклонениями от нормы, следует повторять до тех пор, пока значения не вернуться к норме или исходному уровню или не перестанут рассматриваться исследователем или медицинским наблюдателем как CS.
  - Если такие значения не возвращаются к норме/исходному уровню в течение периода времени, который исследователь считает разумным, необходимо определить этиологию и уведомить спонсора.
  - Все требуемые протоколом лабораторные оценки должны проводиться в соответствии с лабораторным руководством и SoA (пункт 1.1).
  - Если лабораторные значения не указанных в протоколе лабораторных оценок, выполненных в местной лаборатории медицинского учреждения, требуют изменения тактики ведения пациента или рассматриваются исследователем как CS (например, SAE или AE, или модификация дозы), то результаты должны быть зарегистрированы в CRF.

Аномальные лабораторные показатели или результаты анализов представляют собой АЕ только в том случае, если они вызывают клинические признаки или симптомы, расцениваются как СS, требуют лечения (например, гематологические нарушения, требующие переливания крови) или требуют прекращения приема динутуксимаба бета или химиотерапии. Там, где это возможно, исследователь применяет клинический, а не лабораторный термин (например, анемия вместо низкого значения гемоглобина).

#### **9.4 Нежелательные явления**

О нежелательных явлениях сообщает пациент (или, при необходимости, лицо, осуществляющее уход, заместитель или законный представитель участника).

Исследователь и любые уполномоченные лица отвечают за обнаружение, документирование и регистрацию событий, которые соответствуют определению АЕ или SAE, и отвечают за последующее наблюдение АЕ, которые являются серьезными, считаются связанными с исследуемым препаратом или процедурами исследования, или которые заставили пациента прекратить прием исследуемого препарата (см. раздел 8.0).

##### **9.4.1 Период времени и частота сбора информации о АЕ и SAE**

Все АЕ и SAE собирают с момента подписания ICF до окончания лечения в моменты времени, указанные в таблице SoA (пункт I.1).

Признаки и симптомы, которые проявляются до начала приема исследуемого препарата, но после получения информированного согласия, регистрируют в разделе медицинского анамнеза/текущего состояния здоровья CRF, а не в разделе АЕ.

Все SAE регистрируют и сообщают спонсору или уполномоченному лицу в течение 24 часов. Исследователь предоставляет любые обновленные данные SAE спонсору в течение 24 часов с момента их появления.

Исследователи не обязаны активно искать АЕ или SAE после завершения участия в исследовании. Однако если исследователь узнает о каком-либо SAE, включая смерть, в любое время после того, как пациент был исключен из исследования, и считает, что это событие разумно связано с исследуемым препаратом или участием в исследовании, исследователь должен незамедлительно уведомить спонсора.

##### **9.4.2 Способ обнаружения АЕ и SAE**

Чтобы не допустить систематической ошибки при выявлении АЕ и/или SAE предпринимаются соответствующие меры. Открытый и не навязчивый вербальный опрос пациента является предпочтительным способом для выяснения возникновения АЕ.

##### **9.4.3 Последующее наблюдение за АЕ и SAE**

После первоначального отчета о АЕ/SAE исследователь должен активно наблюдать за каждым пациентом при последующих визитах/контактах. Все SAE наблюдают до разрешения, стабилизации,

инного объяснения явления, или утраты связи с пациентом для последующего наблюдения (как определено в пункте 8.4).

#### 9.4.4 Требования к нормативной отчетности по SAE

- Незамедлительное уведомление исследователем спонсора о SAE необходимо для соблюдения правовых и этических обязательств в отношении безопасности пациентов и безопасности исследуемого препарата, находящегося в стадии клинического исследования.
- Спонсор несет юридическую ответственность за уведомление как местного регулирующего органа, так и других регулирующих органов о безопасности исследуемого препарата, находящегося в стадии клинического исследования. Спонсор обязуется соблюдать национальные нормативные требования в отношении отчетности по безопасности перед регулирующим органом, институциональными контрольными советами (IRB)/независимыми комитетами по этике (IEC) и исследователями.
- В соответствии с местными нормативными требованиями и политикой спонсора должны быть подготовлены отчеты о безопасности для исследователя о подозреваемых непредвиденных серьезных побочных реакциях (SUSAR) и отправлены следователям по мере необходимости.
- Исследователь, который получает от спонсора отчет о безопасности для исследователя, описывающий SAE, или другую конкретную информацию о безопасности (например, краткое изложение или список SAE), просматривает и затем регистрирует его вместе с брошюрой исследователя и уведомляет IRB/IEC, если это уместно, в соответствии с местными требованиями.

#### 9.4.5 Беременность

- Подробную информацию обо всех случаях беременности [пациенток и, если указано, женщин-партнеров пациентов-мужчин] собирают после начала приема динутуксимаба бета и в течение 1 года после прекращения приема динутуксимаба бета.
- Если сообщается о беременности, исследователь должен сообщить спонсору в течение 24 часов с момента получения информации о беременности.
- Аномальные исходы беременности (например, самопроизвольный аборт, внутриутробная гибель, мертворождение, врожденные аномалии и внематочная беременность) считаются SAE.

#### 9.5 Лечение передозировки

О случаях передозировки динутуксимаба бета не сообщалось. В случае передозировки следует тщательно наблюдать за пациентами на предмет появления признаков или симптомов побочных реакций и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию.

Кроме того, исследователь должен:

- Немедленно связаться с медицинским наблюдателем CRO.
- Внимательно наблюдать за пациентом на предмет любых AE/SAE и лабораторных отклонений до тех пор, пока динутуксимаб бета не перестанет обнаруживаться системно.



- Получить образец плазмы для РК анализа, если этого требует медицинский наблюдатель CRO (определяется в каждом конкретном случае).
- Задokumentировать количество избыточной дозы, а также продолжительность передозировки в CRF.
- Указать номер партии динутуксимаба бета в отчетах о АЕ и отчетах о передозировке.

Решения относительно прерывания дозы или модификации дозы принимаются исследователем после консультации с медицинским наблюдателем CRO на основании клинической оценки пациента.

Любая передозировка при индукционной терапии COJEC и GPOH регистрируется.

## **9.6 Фармакокинетика**

### **9.6.1 Сбор образцов крови для определения концентрации динутуксимаба бета**

Образцы крови берут либо путем прямой венепункции, либо с помощью постоянной канюли, вставленной в вену предплечья, либо с помощью двухпросветного центрального катетера, если он вставлен. Образцы крови, собранные до введения дозы и в тот же день введения дозы, могут быть собраны в контралатеральной (противоположной) руке той, которая применяется для инфузии препарата.

Если применяется однопросветный катетер, следует набрать 5 мл крови перед взятием образцов. Промыть с помощью 10 мл физиологического раствора, если это разрешено стандартами медицинского учреждения.

Сбор образцов должен производиться с осторожностью в соответствии со стандартами медицинского учреждения при работе с центральными венозными катетерами.

Приемлемые окна времени сбора от номинального времени сбора включены в таблицу 12. Дополнительные подробные инструкции по сбору крови (включая, помимо прочего, объем крови на образец), обработке, хранению и отправке в биоаналитическую лабораторию описаны в лабораторном руководстве.

Фактическую дату и время (в 24-часовом формате) каждого сбора образцов регистрируют вместе с датой/временем начала и датой/временем окончания инфузии исследуемого препарата (а также с временем начала и окончания любых перерывов, если присутствуют).

Таблица 12 Сбор образцов крови для определения концентрации динутуксимаба бета

Курс терапии (продолжительность инфузии)	Название образца	Номинальное время сбора образцов для РК	Окно времени отбора
2 дня (24-часовых инфузий)	До введения дозы	До введения дозы (0 ч)	-2 часа
	Окончание инфузии	Окончание 2-й инфузии (48 ч) + 2 часа	±30 минут (от 1,5 до 2,5 часа после EOI)
3 дня (24-часовых инфузий)	До введения дозы	До введения дозы (0 ч)	-2 часа
	Окончание инфузии	Окончание 3-й инфузии (72 ч) + 2 часа	±30 минут (от 1,5 до 2,5 часа после EOI)
4 дня (24-часовых инфузий)	До введения дозы	До введения дозы (0 ч)	-2 часа
	Окончание инфузии	Окончание 4-й инфузии (96 ч) + 2 часа	±30 минут (от 1,5 до 2,5 часа после EOI)
5 дней (24-часовых инфузий)	До введения дозы	До введения дозы (0 ч)	-2 часа
	Окончание инфузии	Окончание 5-й инфузии (120 ч) + 2 часа	±30 минут (от 1,5 до 2,5 часа после EOI)
7 дней (24-часовых инфузий)	До введения дозы	До введения дозы (0 ч)	-2 часа
	Окончание инфузии	Окончание 7-й инфузии (168 ч) + 2 часа	±30 минут (от 1,5 до 2,5 часа после EOI)

Сокращения: EOI = окончание инфузии; РК = фармакокинетика.

### 9.6.2 Определение концентраций динутуксимаба бета в сыворотке в образцах для РК

Образцы для определения концентрации динутуксимаба бета в сыворотке анализируют в биоаналитической лаборатории, находящейся под ответственностью спонсора, с помощью соответствующих утвержденных биоаналитических методов.

Образцы, удовлетворяющие критериям Стандартных операционных процедур (SOP) биоаналитической лаборатории (т. е. состояние при получении, стабильность и т. д.), анализируют в соответствии с SOP биоаналитической лаборатории, валидированным методом и планом биоаналитического анализа образцов. Полная информация о биоаналитических способах и эффективности партии указывается в отдельном биоаналитическом отчете.

### 9.6.3 Расчет фармакокинетических параметров

Образцы будут отбираться редко (до введения дозы и в конце инфузии). Таким образом, некомпартментный анализ не будет проводиться в рамках данного исследования.

## **9.7 Фармакодинамика**

### **9.7.1 Иммунофенотипирование**

Образец крови (от 2 до 3 мл) собирают в пробирку для образцов, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA). Регистрируют фактическую дату и время (в 24-часовом формате) взятия каждого образца. Подробная информация об обработке, хранении и транспортировке образцов крови приведена в лабораторном руководстве.

Анализы проточной цитометрии выполняют в соответствии с местными процедурами. Рекомендуется применять метод лизиса цельной крови, чтобы предотвратить потерю клеток во время подготовки проб.

Иммунофенотипический анализ проводят в лабораториях участвующих исследовательских центров, при этом он включает 3 популяции:

- NK-клетки (CD16+/CD56+ NK-клетки).
- CD8 T-клетки (CD8+/CD3+ T-клетки).
- CD4 T-клетки (CD4+/CD3+ T-клетки).

Данные анализируют локально, а результаты регистрируют как абсолютное число клеток на мкл субпопуляций.

## **9.8 Генетика**

### **9.8.1 Полиморфизм Fc-гамма рецепторов и анализ KIR/KIR-лигандов**

Образец крови (2 мл) собирают в пробирку для образца, содержащую EDTA, в день 1 цикла 1 (минимум 2 мл) во время, указанное в таблице 5 и таблице 6. Регистрируют фактическую дату и время (в 24-часовом формате) каждого сбора образцов. Образец крови должен быть отправлен на анализ в течение 24 часов. Подробная информация об обработке, хранении и транспортировке образцов крови приведена в лабораторном руководстве.

### **9.8.2 Биомаркеры.**

Образцы крови для измерения биомаркеров, включая НАСА, CDC и ADCC, собирают во время, указанное в таблице 5 и таблице 6. Подробная информация о сборе, подготовке, обработке, хранении и транспортировке образцов для измерения биомаркеров включена в отдельное лабораторное руководство.

## **9.0 СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

## 9.1 Статистические гипотезы

Целями данного исследования являются определение рекомендуемой продолжительности инфузии и уровней кумулятивной дозы динутуксимаба бета в комбинации с различными схемами индукционной химиотерапии (GPOH или COJEC) для лечения пациентов с впервые диагностированной нейробластомой высокого риска, а также оценка показателей OS, EFS, токсичности, а также другие конечные критерии оценки для получающей лечение популяции. Ввиду отсутствия группы внутреннего контроля формальная проверка гипотез проводиться не будет. В последующих планах статистического анализа (SAP) могут быть указаны специальные сравнения частот событий с историческими контролями.

## 9.2 Определение размера выборки

Это исследование фазы 1 с открытой фазой повышения дозы, за которой следует расширение одной когорты на (выбранном) уровне кумулятивной дозы в 2 отдельных когортах. Для назначения пациентам уровней кумулятивной дозы и определения MTD применяют адаптивную процедуру BOIN. Чтобы получить границы повышения и снижения для данного исследования, применяли функцию «get.boundary» в пакете R «BOIN». Конкретный вызов функции был следующим:

```
get.boundary(0,33, 9, 3, n.earlystop = 100, p.saf = 0,6 * 0,33, p.tox = 1,4 * 0,33, cutoff.eli = 0,95, extrasafe = FALSE, offset = 0,05)
```

Где аргументы определены следующим образом:

target	0,33 = целевая частота DLT
ncohort	9 = общее количество когорт (чтобы получить N>25)
cohortsize	3 = размер когорты
n.earlystop	100 = n.earlystop~100 фактически отключает этот тип ранней остановки.
p.saf	0,6 * целевая частота = самая высокая вероятность токсичности, которая считается субтерапевтической (т. е. ниже MTD), при которой следует повысить дозу. Значение по умолчанию: p.saf = 0,6 * target.
p.tox	1,4 * целевая частота = самая низкая вероятность токсичности, которая считается чрезмерно токсичной, при которой следует снизить дозу. (Значение по умолчанию: p.tox=1,4*target.)
cutoff.eli	0,95 = пороговое значение для устранения чрезмерно токсичной дозы в целях безопасности. (Значение по умолчанию = 0,95 для общего применения.)
extrasafe	FALSE. set extrasafe=TRUE, чтобы использовать более строгое правило остановки для дополнительной безопасности, выраженное как граничное значение остановки в результате.

offset	0,05 = не применяется, если extrasafe=FALSE
--------	---

Для фазы повышения дозы в каждой когорте планируется максимальный размер выборки из 25 поддающихся оценке пациентов. В фазе расширения 10 дополнительных пациентов включают в [выбранный] уровень кумулятивной дозы в каждой когорте. Максимальное количество пациентов в данном клиническом исследовании составляет 70.

Размер выборки не основан на статистических соображениях, при этом он является типичным для исследований такого рода и считается достаточным для характеристики распределения запланированных конечных критериев оценки. Любое статистическое тестирование считается исследовательским и описательным.

### 9.3 Популяции для анализа

Для целей анализа выборки для анализа определены в таблице 13.

**Таблица 13 Выборки для анализа**

Выборка для анализа	Описание
Отобранная выборка для анализа	Все пациенты, подписавшие форму информированного согласия (ICF).
Включенная выборка для анализа исследуемого препарата	Все пациенты из отобранной выборки для анализа, которым назначено исследуемое лечение.
Полная выборка для анализа эффективности	Все включенные в исследование пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу динутуксимаба бета и для которых есть конкретная оценка эффективности после исходного уровня.
Выборка для анализа безопасности	Все включенные в исследование пациенты, получившие по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата (например, химиотерапии), включаются в анализ параметров безопасности и иммуногенности. Состояние пациентов анализируют в соответствии с лечением, которое они получили.
Выборка для анализа фармакокинетики (РК)	Пациенты из выборки для анализа безопасности, у которых есть по меньшей мере 1 поддающаяся количественному определению концентрация РК, доступная в запланированное время после введения дозы, на которую не ожидается значительного влияния существенного отклонения/нарушения протокола или события.

### 9.4 Статистические анализы

SAP разрабатывают и финализируют до блокировки базы данных, и в нем описывают выборки пациентов для анализа, которые будут включены в анализы, а также процедуры учета отсутствующих, неиспользованных и ложных данных. В данном разделе приведено краткое описание запланированных статистических анализов первичных и вторичных конечных критериев оценки.

Анализ и отчеты по исследовательским и вспомогательным конечным критериям оценки описаны в SAP.

#### 9.4.1 Анализы безопасности

Все анализы безопасности выполняют на выборке для анализа безопасности.

Безопасность, переносимость и определение MTD динутуксимаба бета в каждой комбинации химиотерапии являются основной целью исследования и будут оцениваться в первую очередь по частоте DLT во время (и после) основного периода наблюдения DLT в фазе повышения дозы. Рекомендуемую RP2D определяют впоследствии на основе MTD во время фазы повышения дозы, при этом RP2D может быть изменена с учетом дополнительного опыта безопасности, наблюдаемого в фазе расширения.

Для идентификации MTD применяют метод BOIN. Подробная информация о расчете наблюдаемой частоты DLT и критериях повышения, снижения или сохранения уровня кумулятивной дозы динутуксимаба бета приведена в пункте 6.7.3. MTD представляет собой уровень кумулятивной дозы в комбинации с химиотерапией, которая, согласно оценке DMC, лучше всего переносится и имеет частоту DLT, наиболее близкую к целевому показателю 33%.

RP2D определяется MTD или максимальным уровнем введенной кумулятивной дозы, если доза MTD не достигнута.

Данные о DLT для каждого пациента используют для обновления алгоритма BOIN, и эти результаты используются DMC для распределения дополнительных пациентов в группу определенного уровня кумулятивной дозы (см. устав DMC).

По завершении фаз повышения дозы и расширения результаты представляют по уровню кумулятивной дозы, когорте и схеме внутри когорты до окончания лечения.

Частоту DLT (только фаза повышения дозы), на основании которой принимают решения о повышении и снижении дозы, заносят в таблицу.

Безопасность и переносимость основываются в первую очередь на АЕ. Дословное описание каждого зарегистрированного АЕ кодируют в соответствии со стандартизированным описанием (т. е. предпочтительным термином [PT]) и системно-органным классом [SOC] с помощью текущей версии медицинского словаря терминологии регулятивной деятельности [MedDRA]).

Нежелательные явления сводят в таблицу по SOC и PT и далее классифицируют по максимальной степени тяжести. Общее количество каждого АЕ, а также количество и процент пациентов, у которых возникло каждое АЕ, представляют по фазам исследования (повышение дозы и расширение). Для фазы повышения дозы данные дополнительно классифицируют по уровню кумулятивной дозы и в целом (сумма по всем уровням кумулятивной дозы). Кроме того, АЕ можно обобщить по уровню кумулятивной дозы (объединение фаз повышения дозы и расширения).

Табличные сводки составляют для всех АЕ (в целом), а также для следующих подкатегорий АЕ: SAE, АЕ, связанные с динутуксимабом бета, АЕ, приведшие к прекращению приема исследуемого препарата, и АЕ, приведшие к смерти.

Все зарегистрированные АЕ указываются по каждому пациенту, включая дословное описание, PT, SOC, дату начала, дату окончания, тяжесть, считать ли как SAE, связь с исследованием динутуксимаба бета, ожидаемость, предпринятые действия в отношении исследуемых препаратов и результат. Также составляют целевые списки для SAE, АЕ, приводящих к прекращению приема исследуемого препарата, АЕ, приводящих к смерти, и ADR (нежелательных лекарственных реакций).

Вторичные оценки безопасности и переносимости обобщают описательно по фазам исследования (повышение дозы и расширение). Для фазы повышения дозы данные дополнительно классифицируют по уровню кумулятивной дозы.

Оценка переносимости включает в себя отчет о последующем наблюдении до последнего контрольного визита для оценки безопасности:

- Частота прекращения участия в исследовании и причина.
- Частота прерывания лечения и снижения дозы.
- Средняя и медианная общая доза динутуксимаба бета, введенная за период индукции.

Все результаты лабораторных тестов, оценки боли, измерения основных показателей жизнедеятельности, результаты ЭКГ, массу и индекс массы тела при каждом визите обобщают для каждой группы лечения с помощью описательной статистики исходных числовых данных и изменения по сравнению с исходным уровнем. Скрининг считается исходным уровнем для расчета изменений по сравнению с исходным уровнем.

Результаты физикального обследования обобщают по системам организма с помощью таблицы сдвигов от исходного уровня до каждого последующего момента времени оценки и категорий нормального, аномального, клинически незначимого (NCS) и аномального CS уровней.

Табличные сводки общего состояния и массы тела включают среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для каждого момента времени оценки, а также для рассчитанных изменений от исходного уровня до каждого последующего момента времени.

Ежедневные оценки боли обобщают как в табличном, так и в графическом формате. Табличные сводки включают среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для каждого момента времени оценки, а также для рассчитанных изменений от исходного уровня до каждого последующего момента времени. Цифры включают среднее значение и стандартное отклонение с течением времени.

Показатели жизненно важных функций обобщают как в табличном, так и в графическом формате. Табличные сводки включают среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для каждого момента времени оценки, а также для рассчитанных изменений от исходного уровня до

каждого последующего момента времени. Цифры включают среднее значение и стандартное отклонение для каждого показателя жизненно важных функций с течением времени.

Табличная сводка данных ЭКГ в 12 отведениях, т. е. частоты сокращений желудочков, интервала RR, интервала PR, интервала QRS, интервала QT и скорректированного интервала QT, включают среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для каждого момента времени оценки, а также для рассчитанных изменений от исходного уровня до каждого последующего момента времени. Категориальные данные, т. е. диагнозы, обобщают с помощью таблицы сдвигов от исходного уровня до каждого последующего момента времени оценки и категорий нормального, аномального NCS и аномального CS уровней.

Табличные сводки лабораторных анализов для оценки безопасности включают описательную статистику (т. е. среднее значение, стандартное отклонение, медиану и диапазон для непрерывных данных и частоту для категориальных данных) для каждого момента времени оценки и для расчетных изменений от исходного уровня до каждого последующего момента времени оценки. Сводки лабораторных анализов для оценки безопасности относительно лабораторных пределов нормы составляют с помощью таблиц сдвигов от исходного уровня для каждого последующего момента времени оценки и категорий низкого, нормального и высокого уровней для непрерывных данных и аномального и нормального уровней для категориальных данных.

Частоту возникновения внезапных отклонений в лабораторных показателях, показателях жизненно важных функций и ЭКГ также обобщают с помощью описательной статистики.

#### 9.4.2 Анализы эффективности

Конечные критерии оценки эффективности анализируют для полной выборки для анализа эффективности, как описано в таблице 14. Все доли оценивают с помощью 95% доверительных интервалов.

**Таблица 14** Анализы эффективности

Конечный критерий оценки	Способы статистического анализа
Вторичный	Оценка доли пациентов с различными уровнями общего ответа первичной опухоли и любых метастазов определяют в конце индукционной терапии для каждой когорты (цикл 6 для GPOH и цикл 7 для COJEC) и каждого уровня кумулятивной дозы в каждой когорте.
Вторичный	Оценка доли пациентов, у которых был достигнут полный ответ метастатической опухоли после 2 циклов (GPOH) и после 4 циклов (COJEC) и в конце индукционной терапии для каждой когорты.
Вторичный	Оценка доли пациентов, у которых был достигнут частичный ответ метастатической опухоли (см. определение в пункте «Конечные критерии оценки»)



	в разделе 3) в конце индукционной терапии для каждой когорты.
Вторичный	Оценка кумулятивной частоты, среднего времени выживания и доли пациентов, выживших к моменту окончания исследования, при рассмотрении только смертности, связанной с лечением.
Вторичный	Оценка кумулятивной частоты, среднего времени выживания и доли пациентов, выживших к моменту окончания исследования, при рассмотрении только смертности, связанной с заболеванием.
Исследовательский	Оценка кривой Каплана-Мейера для 3- и 5-летней EFS (см. определение в пункте «Конечные критерии оценки»).
Исследовательский	Оценка кривой Каплана-Мейера для 3- и 5-летней OS (см. определение в пункте «Конечные критерии оценки» в разделе 3).

EFS= бессобытийная выживаемость; GPOH = Немецкое общество детской онкологии и гематологии; COJEC = цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид; А винкристин, карбоплатин, этопозид; В винкристин, цисплатин; С винкристин, циклофосфамид, этопозид; OS = общая выживаемость.

#### 9.4.3 Другие анализы

Обобщают исходные демографические данные, состояние здоровья и общее состояние.

Исследовательский РК анализ, фармакодинамический анализ, анализ иммуногенности и анализ биомаркеров дополнительно описывают в окончательной версии SAP до блокировки базы данных.

Концентрации динутуксимаба бета в сыворотке указывают и обобщают по схеме индукционной терапии, кумулятивной дозе динутуксимаба бета в цикле и номинальному моменту времени с помощью описательной статистики. Долю пациентов, у которых достигается уровень концентрации препарата динутуксимаба бета >1 мкг/мл в конце инфузии первого комбинированного цикла, указывают в таблице.

#### 9.4.4 Отсутствующие данные

Отсутствующие или неполные данные не вводят, если в SAP не указано иное.

#### 9.5 Промежуточные анализы

В этом исследовании не планируется проведение промежуточного анализа эффективности.

Анализ безопасности и переносимость постоянно пересматриваются DMC для определения необходимости повышения и снижения дозы (пункт 6.7.3).

#### 10. Ссылки

1. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer. 2003;98(10):2274-81.

2. Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, Gray J, Castel V, Yaniv I, et al. Long-term infusion (LTI) of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO may improve outcome in patients (pts) with high-risk relapsed/refractory neuroblastoma (NB). *J Clin Oncol*. 2015;33:(suppl; abstr TPS10080).
3. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017.
4. Брошюра исследователя по динутуксимабу бета. Версия 3.0 от 14 мая 2019 г.
5. Ladenstein R, Potschger U, Hartman O, Pearson AD, Klingebiel T, Castel V, et al. 28 years of high dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S118-27.
6. Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):649-58.
7. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*. 2017;229(3):147-67.
8. Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia M, Kramer K, Gollamudi S, Heller G, et al. N7: a novel multi-modality therapy of high-risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):227-30.
9. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4888-92.
10. Mora J, Cruz O, Lavarino C, Rios J, Vancells M, Parareda A, et al. Results of induction chemotherapy in children older than 18 months with stage-4 neuroblastoma treated with an adaptive-to-response modified N7 protocol (mN7). *Clin Transl Oncol*. 2015;17(7):521-9.
11. Furman WL, Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL, Davidoff AM, Krasin MJ, et al. A Phase II trial of Hu14.18K322A in combination with induction chemotherapy in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(21):6320-6328.
12. Siebert N, Eger C, Seidel D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*. 2016;8(3):604-616.
13. Lode HN, Jensen C, Endres S, et al. Immune activation and clinical responses following long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in high-risk neuroblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:5.

14. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008;44(17):2608-14.
15. Hunter RJ, Pace MB, Burns KA, Burke CC, Gonzales DA, Webb NF, et al. Evaluation of intervention to prevent hypomagnesemia in cervical cancer patients receiving combination cisplatin and radiation treatment. *Support Care Cancer*. 2009;17(9):1195-201.
16. van Angelen AA, Glaudemans B, van der Kemp AW, Hoenderop JG, Bindels RJ. Cisplatin-induced injury of the renal distal convoluted tubule is associated with hypomagnesemia in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):879-89.
17. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):346-54.
18. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2580-7.
19. Fellman BM, Yuan Y. Bayesian optimal interval design for phase I oncology clinical trials. *The Stata Journal*. 2015;15(1):110-120.
20. Ying Y, Kenneth RH, Susan GH, Mark RG. Bayesian optimal interval design: a simple and well-performing design for phase I oncology trials. *Clin Cancer Res*. 2016;22(17):4291-4301. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0592.

## Приложения

### Приложение 1      Сокращения

<b>Сокращение</b>	<b>Определение</b>
AE	Нежелательное явление
ALT	Аланинаминотрансфераза
ANC	Абсолютное число нейтрофилов
AST	Аспаратаминотрансфераза
ASCT	Трансплантация аутологичных стволовых клеток
BOIN	Байесовский оптимальный интервал
CDC	Комплементзависимая цитотоксичность
COJEC	Цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид
CRF	Индивидуальная регистрационная карта

<b>Сокращение</b>	<b>Определение</b>
CRO	Контрактная исследовательская организация
CR	Полный ответ
CS	Клинически значимый
CRP	C-реактивный белок
КТ	Компьютерная томография
СТСАЕ	Общие терминологические критерии нежелательных явлений
Цикл А	Винкристин, карбоплатин, этопозид
Цикл В	Винкристин, цисплатин
Цикл С	Винкристин, циклофосфамид, этопозид
Цикл N5	Цисплатин, этопозид, виндесин
Цикл N6	Винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубицин
DMC	Комитет по мониторингу данных
DLT	Дозолимитирующая токсичность
ЭКГ	Электрокардиограмма
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EFS	Бессобытийная выживаемость
ЕС	Европейский союз
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
GCP	Надлежащая клиническая практика
GFR	Скорость клубочковой фильтрации
GPOH	Немецкое общество детской онкологии и гематологии
G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GvHD	Реакция трансплантат против хозяина
НАСА	Человеческое антихимерное антитело
HDC	Высокодозная химиотерапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
HRT	Заместительная гормональная терапия
<sup>123</sup> I-MIBG	<sup>123</sup> I-метайодбензилгуанидин
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IEC	Независимый комитет по этике
INPC	Международная патологическая классификация нейробластомы

<b>Сокращение</b>	<b>Определение</b>
INRC	Международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой
INRGSS	Международная система стадирования групп риска нейробластомы
IRB	Экспертный совет медицинского учреждения
LDH	Лактатдегидрогеназа
LTI	Длительная инфузия
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности
MR	Незначительный ответ
MPT	Магнитно-резонансная томография
MTD	Максимально переносимая доза
NCI	Национальный институт рака
NCS	Клинически незначимый
OS	Общая выживаемость
PFT	Легочная функциональная проба
PK	Фармакокинетика
PR	Частичный ответ
PT	Предпочтительный термин
RP2D	Рекомендуемая доза для фазы 2
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SD	Стабилизация заболевания
SIOPEN	Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы
SoA	График оценок
SOC	Системно-органный класс
SOP	Стандартная операционная процедура
SPECT	Однофотонная эмиссионная томография
ULN	Верхний предел нормы

## **Приложение 2                    Исключенные препараты/терапия**

Ниже перечислены исключенные препараты/терапия. Применение исключенного препарата/терапии является нарушением протокола и должно быть зарегистрировано в eCRF.

- В связи с иммуносупрессивной активностью одновременное лечение кортикостероидами не допускается в течение 2 недель до первого курса лечения и в течение 1 недели после последнего курса лечения динутуксимабом бета, за исключением угрожающих жизни состояний.
- Вакцинация (в том числе от сезонного гриппа) не допускается во время введения динутуксимаба бета до 10 недель после последнего курса лечения из-за стимуляции иммунитета динутуксимабом бета и возможного риска редкой неврологической токсичности.
- Одновременное применение внутривенных (в/в) иммуноглобулинов не допускается, поскольку они могут влиять на клеточную цитотоксичность, зависящую от динутуксимаба бета.
- Введение кардиопротектора дексразоксана не допускается.
- Любое системное противораковое лечение, не предусмотренное в данном протоколе. Допускается экстренное облучение при угрожающих жизни или функциональных заболеваниях (например, компрессия трахеи) до начала лечения.
- Хирургическое вмешательство, направленное на опухоль, не предусмотренное протоколом, не допускается.

### **Приложение 3                    Инструкции по введению сопутствующих препаратов**

#### **Габапентин**

Перед каждым циклом инфузии динутуксимаба бета пациенту следует начать пероральное введение габапентина за 3 дня до начала непрерывной инфузии динутуксимаба бета. Рекомендуемая пероральная доза габапентина составляет 10 мг/кг/доза один раз в день в день 3 до начала введения динутуксимаба бета с увеличением до 10 мг/кг/доза два раза в день в день 2 до начала введения динутуксимаба бета и 10 мг/кг/доза 3 раза в день после этого во все последующие дни во время инфузии антител, если это требуется пациенту. Пероральный прием габапентина следует постепенно снижать после прекращения инфузии динутуксимаба бета в порядке, обратном начальному графику.

#### **Морфин**

Опиоиды являются стандартным обезболивающим средством для предотвращения сильной висцеральной и невропатической боли, назначаемым с динутуксимабом бета. В первый день и цикл обычно требуется большая доза, чем в последующие дни и циклы. Поэтому следует начинать введение опиоидов, а затем постепенно снижать дозу. Помимо угнетения дыхания и седативного эффекта, у детей наблюдаются в основном те же побочные эффекты, что и у взрослых (тошнота, рвота, запор, зуд, задержка мочи, снижение судорожного порога). Безопасность и эффективность непрерывного в/в введения опиоидов для снятия боли хорошо известны для всех возрастных групп. Риск зависимости классифицируется как низкий.

Во время первого цикла сначала следует вводить морфин в/в, например, нагрузочную инфузию сульфата морфина (30 мкг/кг/ч) за 60 минут до начала непрерывной инфузии динутуксимаба бета. После этого рекомендуется введение сульфата морфина путем непрерывной инфузии со скоростью 30 мкг/кг/ч в первый день. Болюсы можно вводить по мере необходимости. Ожидается, что в/в введение морфина можно будет быстро снизить. В зависимости от индивидуальной переносимости боли пациентом

последующие циклы могут начинаться с в/в введения морфина, включая нагрузочную болюсную дозу, и снижаться по усмотрению лечащей бригады.

Другие опиоиды разрешены в фазе снижения дозы и после непрерывной инфузии морфина:

- Пероральный прием морфина; вводят в дозе от 0,2 до 0,4 мг/кг каждые 4–6 часов.
- Пероральный прием трамадола; если боль хорошо контролируется малыми дозами перорального морфина.

Уровень эквивалентной дозы морфина для трансдермального фентанила в мкг/ч рассчитывают исходя из текущего в/в введения морфина в соответствии с указаниями производителя, при этом дозу постепенно снижают в соответствии с болевыми симптомами. В этой ситуации не рекомендуется использовать морфин длительного действия, так как для стабилизации дозы требуется 48 часов, а это нецелесообразно.

### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

В первом цикле для предотвращения лихорадочных реакций и более эффективной профилактики боли следует применять один из перечисленных ниже жаропонижающих препаратов во время инфузии антител. В последующих циклах жаропонижающие препараты следует вводить по усмотрению исследователя или в соответствии с местными рекомендациями.

- Метамизол (например, Novalgin®) в дозе 10–15 мг/кг п/о каждые 6–8 часов, по необходимости, или в/в ЛТІ в дозе 2,5–3,0 мг/кг/ч.
- Парацетамол в дозе 15 мг/кг п/о каждые 6 часов, по необходимости, или в/в (например, Perfalgan®) каждые 6 часов в дозе 15 мг/кг (100 мг/100 мл).
- Ибупрофен (например, Ибупрофен-ратиофарм 2% или 4% Syrup®, Thomarupin®) в дозе 10–15 мг/кг п/о до начала лечения и каждые 8 часов, по необходимости.

### **Другие меры поддерживающей терапии**

В связи с ожидаемым потенциалом динутуксимаба бета в отношении аллергических реакций рекомендуется прием антигистаминных препаратов в соответствии с местными правилами. Например:

- Дифенгидрамин (например, DIBONDRIN®) в дозе 0,5–1,0 мг/кг в/в / п/о каждые 4 часа, по необходимости.
- Цетиризин: от 2 до 6 лет: 2,5 мг/12 ч п/о; от 6 до 12 лет: 5 мг/12 ч п/о; >12 лет: 10 мг/24 ч п/о.
- Диметинденмалеат (FENISTIL®): 0,1 мг/кг в/в каждые 4 часа, по необходимости.
- Хлорфенамин: доза согласно местным рекомендациям.
- Гидроксицин (Atarax®): 0,5 мг/кг п/о каждые 8 часов, по необходимости.

В связи с потенциальными побочными эффектами неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как ингибиторы циклооксигеназы (COX) типа I и II, и их влияния на агрегацию тромбоцитов (повышенный риск геморрагии, повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта): необходимо рассмотреть возможность введения ингибиторов протонной

помпы или антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов в соответствии со стандартами медицинского учреждения. Например:

- Омепразол 1 мг/кг/день п/о или в/в.

### **Гидратация**

Минимальная гидратация при приеме динутуксимаба бета составляет 1500 мл/м<sup>2</sup>, и его можно вводить внутривенно или перорально.

## **Приложение 4            Проявления токсичности, связанные с конкретным препаратом**

### **Указания по раннему обнаружению и управлению**

#### **Конституциональные симптомы и лихорадка**

Повышение температуры >38 °С следует лечить соответствующими дозами жаропонижающих препаратов в соответствии со стандартами медицинского учреждения. Стойкое повышение температуры >38 °С, вызывающее симптомы у пациента, также можно лечить с помощью охлаждающего одеяла.

#### **Культуры крови рекомендуются для исключения септицемии.**

Допускаются другие графики приема жаропонижающих препаратов, установленные стандартами медицинского учреждения. Никакие модификации дозы не проводят при повышении температуры, если только температура не превысит >40 °С и не будет сохраняться более 6 часов, несмотря на жаропонижающие препараты; в этом случае прием динутуксимаба бета откладывают.

Если конституциональные симптомы или лихорадка 4 степени (>40,0 °С >24 часов) возникают во время лечения пациента динутуксимабом бета, несмотря на адекватные меры, и разрешаются до ≤1 степени или до исходного уровня, введение динутуксимаба бета может быть возобновлено для последующей терапии.

Лихорадка 3 степени (>40,0 °С <24 часов) НЕ требует модификации дозы при наблюдении, при условии, что ответственный клиницист оценивает эту токсичность как переносимую.

Если лихорадка возникает на фоне нейтропении любой причины (связанной с заболеванием или химиотерапией), показано лечение антибиотиками в соответствии с рекомендациями медицинского учреждения. Инфузия динутуксимаба бета продолжается до тех пор, пока пациент в остальном клинически стабилен.

#### **Гипотензия**

Для 3 степени (показано медицинское вмешательство) или 4 степени (опасность для жизни) отсутствие ответа на введение провокационной дозы 20 мл/кг 0,9% раствора хлорида натрия.

Модификации дозы во время текущего курса иммунотерапии:



- Прекратить инфузию динутуксимаба бета, поддерживать артериальное давление в/в инфузионной терапией и, при необходимости, вазопрессорами.
- Если гипотензия разрешается или улучшается до 1 степени с помощью болюсов жидкости, то лечение динутуксимабом бета можно возобновить в дозе 50% через 1 час. Для завершения введения назначенной дозы возможно продление периода инфузии по правилу 20%.
- Если гипотензия требует лечения с инотропной поддержкой, то следует прекратить прием динутуксимаба бета, и пациента исключают из протокольной терапии.

Если гипотензия не реагирует на поддерживающие меры или требует искусственной вентиляции легких, пациенту прекращают введение динутуксимаба бета.

### **Гипонатриемия, связанная с динутуксимабом бета**

Пациенты с симптоматической гипонатриемией, стойким (>48 часов) содержанием натрия менее 130 ммоль/л или тяжелой гипонатриемией без симптомов (натрий менее 120 ммоль/л) исключаются из исследуемой терапии и дополнительно не получают динутуксимаб бета.

Электролитный дисбаланс 3 степени (особенно гипонатриемия <130 ммоль/л при отсутствии симптомов и последствий со стороны центральной нервной системы (ЦНС)), который улучшается при лечении в течение 24 часов, НЕ требует модификации дозы при наблюдении, при условии, что эти проявления токсичности оцениваются ответственным клиницистом, а также пациентом и семьей, как переносимые.

### **Общее состояние**

Лечение останавливают при ухудшении общего состояния до <20%. Если общее состояние улучшается до  $\geq 20\%$ , лечение динутуксимабом бета можно возобновить с 50% дозы, при которой возникла эта токсичность.

Ухудшение общего состояния (от 30% до <50%) НЕ требует модификации дозы при наблюдении, при условии, что эти проявления токсичности оцениваются ответственным клиницистом, а также пациентом и семьей, как переносимые.

### **Боль**

Пациенты, испытывающие боль из-за динутуксимаба бета несмотря на профилактику боли (раздел 6.6), получают лечение дополнительным морфином или аналогичными анальгетиками по мере необходимости, при этом их боль классифицируют в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0 и, кроме того, оценивают с помощью валидированного инструмента самоотчетности (приложение 5).

Пациенты с тяжелой неослабевающей невропатической болью, не реагирующие на непрерывную инфузию наркотических средств и другие адьювантные меры, включая инфузии лидокаина, должны быть исключены из исследуемой терапии. Следует связаться со спонсором, если пациент может продолжить исследование.

### **Гематологическая токсичность**

Всем пациентам переливают кровь по мере необходимости для поддержания адекватного уровня гемоглобина и числа тромбоцитов. Если у пациента возникает нейтропения во время приема динутуксимаба бета, лечение не прерывается. Переливание крови разрешено также во время терапии динутуксимабом бета. Гематологическая токсичность 3 степени НЕ требует модификации дозы динутуксимаба бета. Начало лечения определяется правилами, применимыми к различным схемам индукционной химиотерапии (раздел 0).

### **Гепатотоксичность**

Гепатотоксичность 3 степени, которая присутствует в течение <7 дней или возвращается к 1 степени до времени следующего курса лечения, НЕ требует модификации дозы при наблюдении при условии, что эта токсичность оценивается ответственным клиницистом, а также пациентом и семьей, как переносимая.

Трансаминазы (ALT и AST): в случае стойкого клинически значимого повышения уровня трансаминаз (4 степень, >7 дней) следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Щелочная фосфатаза: при повышении уровня щелочной фосфатазы прерывание дозирования или модификация дозы не производится, так как это происходит часто и само по себе не является достоверным показателем гепатотоксичности.

Билирубин: если общий билирубин повышается до 3 степени ( $>3 \times \text{ULN}$ ) из-за токсичности химиотерапии/ch.14.18/СНО, введение антител динутуксимаба бета следует приостановить до тех пор, пока общий билирубин не вернется к норме. После выздоровления следует возобновить прием антител динутуксимаба бета в запланированной дозе.

### **Нефротоксичность**

Адекватная функция почек является обязательным требованием. Если функция почек ухудшается, но еще не достигает 3 степени (креатинин  $>3 \times$  исходный уровень), следует избегать применения других нефротоксичных препаратов.

### **Кардиотоксичность**

Любые признаки нарушения сердечной деятельности требуют немедленной оценки с помощью ЭКГ. Признаки ишемии требуют немедленного прекращения терапии. Пациенты с признаками бессимптомной предсердной аритмии, связанной с повышенной температурой, но без каких-либо признаков ишемии или клинически значимой гипотензии, будут находиться под наблюдением, но продолжать терапию.

Пациенты с кардиотоксичностью  $\geq 3$  степени исключаются из протокольной терапии. Могут наблюдаться осложнения перегрузки жидкостью. Пациентов с клиническими проблемами, связанными с

перегрузкой жидкостью, лечат фуросемидом или маннитом при условии снижения систолического артериального давления <40 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем.

Лечение следует прекратить при устойчивом снижении артериального давления ниже 40 мм рт. ст. среднего артериального давления. Это также относится к случаям, когда артериальное давление не восстанавливается при кратковременной провокационной дозе жидкости или альбумина, например, 20 мл/кг 0,9% раствора хлорида натрия. При наличии клинических показаний можно применять внутривенные вазопрессоры. Лечение можно возобновить с 50% дозы динутуксимаба бета, вызвавшей токсичность, после того, как артериальное давление вернется к среднему артериальному давлению 40 мм рт. ст.

### **Одышка**

Пациенты, испытывающие одышку, или у которых насыщение кислородом составляет менее 90%, могут получать оксигенотерапию. Пациентов с клиническими проблемами, связанными с перегрузкой жидкостью, лечат диуретиками при условии снижения систолического артериального давления <40 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем. Если после этого насыщение кислородом не улучшится до более 90%, лечение прекращают и возобновляют с 50% от предыдущей дозы динутуксимаба бета после разрешения токсичности.

### **Нейротоксичность**

Нейропатия, связанная с динутуксимабом бета.

Отдельные сообщения о нейропатии со слабостью и параличом, а также МРТ-признаки поперечного миелита были зарегистрированы в основном при применении динутуксимаба бета в комбинации с ПЛ-2. Хотя динутуксимаб бета не применяется в сочетании с ПЛ-2, нельзя исключать возможность возникновения этой тяжелой нейротоксичности. Пациенты с поперечным миелитом должны быть исключены из протокола и должны получать стероиды, в/в иммуноглобулины и, возможно, плазмаферез.

Пациенты, испытывающие нейротоксичность  $\geq 3$  степени, за исключением спутанности сознания, как указано ниже, исключаются из исследуемой терапии.

### **Спутанность сознания**

Спутанность сознания, явно не связанная с температурой или поддерживающими препаратами (дифенгидрамин, морфин и т. д.), является основанием для прерывания лечения. Спутанность сознания, связанная с лихорадкой, лечится путем адаптированного применения жаропонижающих препаратов и охлаждающих одеял.

Стойкая спутанность сознания (>6 часов) по любой причине требует прекращения терапии с последующим возобновлением лечения на уровне 50% от предыдущей дозы, если токсичность исчезнет в течение 5 дней до следующей запланированной дозы.

**Зуд и крапивница**

Лечение антигистаминными препаратами (например, димедролом или хлорфенирамином). Приготовление лекарств для неотложной помощи (кортикостероиды и адреналин) в соответствии с местными рекомендациями по реанимации в случае возникновения тяжелой анафилактической реакции. Постоянно должен быть установлен свободный внутривенный катетер.

**Тошнота, рвота и диарея**

Тошнота, рвота и диарея 3 степени НЕ требуют модификации дозы. Применение противорвотных средств осуществляют в соответствии с инструкциями лечебного учреждения, избегая одновременного применения кортикостероидов. В случае диареи лечение лоперамидом может быть рассмотрено после исключения микробной этиологии (вирусной, бактериальной, *Clostridium difficile*).

**Кожная токсичность**

Кожная токсичность 3 степени, которая снижается при лечении (например, в/в введением дифенгидрамина или хлорфенамина), НЕ требует модификации дозы. Пациентам с кожной токсичностью 4 степени следует прекратить прием динутуксимаба бета.

**Нарушение зрения**

Нарушение зрительной аккомодации, корректируемое с помощью очков, НЕ требует модификации дозы. Затемненные очки рекомендуются при мидриазае, связанном с чувствительностью к свету.

**Измененный вкус**

Измененный вкус не требует модификации дозы.

**Реакции гиперчувствительности****Легкие симптомы (например, локальные кожные реакции или дрожь и озноб)**

Уменьшить скорость инфузии динутуксимаба бета до 50% до исчезновения симптомов, оставаться у постели пациента и наблюдать за ним; полная инфузия при начальной запланированной скорости. Антигистаминные препараты (дифенгидрамин или хлорфенамин) можно вводить каждые 4–6 часов по усмотрению лечащего врача.

**При умеренных симптомах (например, гипотензии)**

Прервать инфузию динутуксимаба бета, назначить поддерживающую терапию и наблюдать за пациентом до разрешения симптомов. По усмотрению лечащего врача инфузия может быть возобновлена на уровне 50% от начальной скорости.

**При тяжелых симптомах (любая реакция, такая как бронхоспазм, ангионевротический отек или анафилактический шок)**

Немедленно прекратить инфузию. При необходимости дать адреналин, антигистаминные препараты (дифенгидрамин или хлорфенамин) и кортикостероиды, бронходилататоры или принять другие медицинские меры. Пациенты должны находиться под наблюдением в стационаре в течение по меньшей мере 24 часов и до разрешения симптомов.

- Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением на предмет анафилаксии и аллергических реакций, особенно во время 1 и 2 циклов лечения. Пациентам с анафилаксией 4 степени или аллергической реакцией следует прекратить терапию динутуксимабом бета.
- Пациентам с сывороточной болезнью 3 степени следует отменить динутуксимаб бета.

### **Повышенная проницаемость капилляров и синдром высвобождения цитокинов**

Инструкции по модификации дозы во время курса иммунотерапии при синдроме 3 степени:

- Прекратить инфузию динутуксимаба бета.
- Если синдром разрешается или улучшается до 2 степени при поддерживающих мерах, прием динутуксимаба бета можно возобновить на уровне 50% через 1 час, чтобы завершить назначенную дозу.
- Если синдром (3 степени) рецидивирует при лечении динутуксимабом бета, следует прекратить иммунотерапию.
- Если синдром (4 степени) включает искусственную вентиляцию легких, пациенты должны быть исключены из исследования.

В других исследованиях иммунотерапии с помощью сконструированных Т-клеток для экспрессии химерных антигенных рецепторов (CAR Т-клетки) сообщается, что тоцилизумаб эффективен против синдрома высвобождения цитокинов и может рассматриваться для применения в тяжелых случаях синдрома высвобождения цитокинов.

### **Инструкции по модификации дозы для последующих курсов:**

- Если пациент хорошо переносит инфузию, последующий курс динутуксимаба бета следует начинать с последней переносимой скорости инфузии в предыдущем курсе. При хорошей переносимости можно рассмотреть возможность увеличения инфузии динутуксимаба бета до полной скорости.
- Если синдром повышенной проницаемости капилляров не реагирует на поддерживающие меры или требует искусственной вентиляции легких, пациенту прекращают введение динутуксимаба бета.

### **Инфекция 3 степени во время инфузии динутуксимаба бета**

Прервать курс лечения динутуксимабом бета. Пропущенные дозы не заменяют. Пациент может перейти к последующему запланированному курсу только тогда, когда инфекция разрешится или находится под контролем (бессимптомное течение и отрицательный посев крови).

### **Приложение 5 Шкала оценки боли**

Шкала детского дискомфорта и боли: Пациенты возрастом <4 лет			Шкала Рамсея для оценки пациентов, находящихся под седацией			Модификация объективной оценки боли у пациентов: возраст >4 лет		
Плач	Нет	0	1	Тревожный, взволнованный, беспокойный	Плач	Нет	0	
	Стенания, стон, нытье	1	2	Контактный, спокойный, ориентированный		Поддается утешению	1	
	Кричащий	2	3	Сонливый, реагирует на словесную команду		Не поддается утешению	2	
Выражение лица	Улыбка, расслабленный	0	4	Апатичный, быстрая реакция на легкое постукивание по переносице и громкие слуховые раздражители	Движения	Нет	0	
	Искривленный рот	1	5	Апатичный, вялая реакция на легкое постукивание по переносице и громкие слуховые раздражители		Беспокойные	1	
	Лицо искажено, гримаса	2	6	Кома		Порывистые	2	
Положение торса	Нейтральное	0			Возбуждение	Апатичный	0	
	Неустойчивое	1				Невозмутимый	0	
	Приподнятое, конвульсивное	2				Спокойный	1	
Положение ног	Нейтральное	0				Истеричный	2	
	Неконтролируемые движения, дерганье	1			Поза	Нормальная	0	
	Прижаты к телу	2				Гибкая	1	
Двигательное беспокойство	Отсутствует	0				Удерживает место травмы	2	
	Умеренное	1			Речь	Апатичная	0	
	Беспокойный	2				Нет жалоб	0	
						Жалуются, но не может локализовать	1	
						Жалуются и может локализовать	2	

Ссылки:

Buttner W, Breitkopf L, Miele B, Finke W. [Initial results of the reliability and validity of a German-language scale for the quantitative measurement of postoperative pain in young children]. Anaesthetist. 1990;39(11):593-602.

Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974;2(5920):656-9.

Zernikow B, Hechler T. Pain therapy in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(28-29):511-21.

## Приложение 6 Международные критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой

См. ссылку 18 для получения дополнительной информации.

### Ответ первичной опухоли (мягкие ткани)

Ответ	Анатомическая визуализация + MIBG (FDG-PET†)
CR	< 10 мм остаточных мягких тканей в первичной локализации И Полное разрешение поглощения MIBG или FDG-PET (для MIBG-невидных опухолей) в первичной локализации
PR	≥30% уменьшение наибольшего диаметра первичной локализации И Поглощение MIBG или FDG-PET в первичной локализации стабильно, улучшилось или разрешилось
PD	>20% увеличение наибольшего диаметра, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании) И Минимальное абсолютное увеличение на 5 мм в наибольшем измерении‡
SD	Ни достаточного уменьшения для PR, ни достаточного увеличения для PD в первичной локализации

Сокращения: CR, полный ответ; FDG, [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза; MIBG, метайодбензилгуанидин; PD, прогрессирующее заболевание; PET, позитронно-эмиссионная томография; PR, частичный ответ; SD, стабилизация заболевания.

\*Не предназначено для оценки метастатических очагов.

†Применяется для MIBG-невидных опухолей.

‡Масса, которая не соответствует критериям измерения PD, но имеет переменную avidность MIBG, не будет считаться PD.

### Ответ опухоли в метастатических участках мягких тканей и костей

Ответ	Анатомическая визуализация + MIBG (FDG-PET*)
CR	Разрешение всех пораженных участков, определяемое как: Непервичные мишени и нецелевые поражения размером <10 мм И Лимфатические узлы, идентифицированные как целевые поражения, уменьшаются до короткой оси <10 мм И Поглощение MIBG или поглощение FDG-PET (для MIBG-невидных опухолей) непервичных поражений полностью разрешается
PR	≥30% уменьшение суммы диаметров† непервичных целевых поражений по сравнению с исходным уровнем И все из следующего: Нецелевые поражения могут быть стабильными или меньше по размеру И Отсутствие новых поражений И

	<p>≥50% снижение абсолютного балла поражения кости по MIBG (относительный балл поражения кости по MIBG от ≥0,1 до ≤0,5) или ≥50% снижение числа FDG-PET-авидных поражений кости ‡§</p>
PD	<p>Любое из следующего:</p> <p>Любое новое поражение мягких тканей, обнаруженное с помощью КТ/МРТ, которое также является MIBG-авидным или PDG-PET-авидным.</p> <p>Любое новое поражение мягких тканей, наблюдаемое при анатомической визуализации, биопсия которого подтверждена как нейробластома или ганглионейробластома.</p> <p>Любой новый участок кости, являющийся MIBG-авидным</p> <p>Новый участок кости, являющийся FDG-PET-авидным (для MIBG-неавидных опухолей) И имеющий результаты КТ/МРТ, соответствующие опухоли ИЛИ гистологически подтвержденный как нейробластома или ганглионейробластома</p> <p>&gt;20% увеличение наибольшего диаметра, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (включая исходную сумму, если она является наименьшей в исследовании) И минимальное абсолютное увеличение на 5 мм суммы диаметров целевых поражений мягких тканей</p> <p>Относительный балл MIBG ≥1,2§</p>
SD	<p>Ни ни достаточного уменьшения для PR, ни достаточного увеличения для PD непервичных поражений</p>
<p>Сокращения: CR, полный ответ; КТ, компьютерная томография; FDG, [<sup>18</sup>F]-фтордезоксиглюкоза; MIBG, метайодбензилгуанидин; МРТ, магнитно-резонансная томография; PD, прогрессирующее заболевание; PET, позитронно-эмиссионная томография; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание.</p> <p>*Применяется для MIBG-неавидных опухолей</p> <p>† Сумма диаметров определяется как сумма короткой оси дискретных лимфатических узлов (например, шейных, подмышечных узлов), добавленная к сумме наибольших диаметров метастазов мягких тканей, не относящихся к лимфатическим узлам. Массы конгломератов недискретных лимфатических узлов измеряют по наибольшему диаметру.</p> <p>‡Для пациентов с метастатическим поражением мягких тканей не требуется разрешение поглощения MIBG и/или PDG-PET в мягкотканых очагах; должны быть соблюдены все критерии уменьшения размера.</p> <p>§Относительный балл MIBG представляет собой абсолютный балл поражений кости во время оценки ответа, деленный на абсолютный балл поражений кости на исходном уровне до терапевтических вмешательств. Один и тот же способ оценки (например, Кюри или Международное общество детской онкологии — Европейская сеть изучения нейробластомы) должен применяться на всех этапах оценки. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография MIBG (СПЕКТ) или MIBG-СПЕКТ/КТ могут применяться для подсчета баллов, но для всех оценок следует применять одну и ту же методологию визуализации.</p>	



### Определение общего ответа

Ответ	Цитология <sup>†</sup> /Гистология <sup>‡</sup>
CR	Костный мозг без опухолевой инфильтрации при повторной оценке, независимо от исходного опухолевого поражения
PD	Любое из следующего: Костный мозг без опухолевой инфильтрации, в котором возникла опухолевая инфильтрация >5% при повторной оценке ИЛИ Костный мозг с опухолевой инфильтрацией, которая увеличивается более чем в два раза и составляет >20% при повторной оценке
MD	Любое из следующего: Костный мозг с опухолевой инфильтрацией ≤5%, и при повторной оценке остается от >0 до ≤5% опухолевой инфильтрации ИЛИ Костный мозг без опухолевой инфильтрации, имеющий опухолевую инфильтрацию ≤5% при повторной оценке ИЛИ Костный мозг с опухолевой инфильтрацией >20%, которая стала составлять от >0 до ≤5% при повторной оценке
SD	Костный мозг с опухолевой инфильтрацией, которая остается положительной, с опухолевой инфильтрацией >5% при повторной оценке, но не соответствует критериям для CR, MD или PD

ПРИМЕЧАНИЕ. В случае несоответствия результатов между аспирацией или толстоигольной биопсией из двух или более мест, взятых одновременно, следует сообщать наивысший результат оценки инфильтрации с помощью критериев, указанных в данной таблице.

Сокращения: CR, полный ответ; MD, минимальное заболевание; PD, прогрессирующее заболевание; SD, стабильное заболевание.

\*Ответ сравнивают с исходной оценкой заболевания до включения пациента в клиническое исследование или, для впервые диагностированных пациентов, с исходным уровнем в определенные моменты времени во время терапии (т. е. при постановке диагноза и до начала терапии, до определенных фаз терапии, таких как индукция, высокодозная химиотерапия с консолидацией стволовых клеток в качестве терапии спасения или постконсолидационной иммунотерапией).

<sup>†</sup>Сопровождается иммуноцитологией (рекомендуется, не обязательна).

<sup>‡</sup>Сопровождается иммуногистохимией; конкретные рекомендации включены в статью Burchill et al (19).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения пациенту химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе вплоть до  $500 \text{ мг/м}^2$ , причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе по меньшей мере  $100 \text{ мг/м}^2$ , например, от 100 до  $200 \text{ мг/м}^2$ , от 200 до  $300 \text{ мг/м}^2$ , от 300 до  $400 \text{ мг/м}^2$  или от 400 до  $500 \text{ мг/м}^2$ .

2. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в дозе вплоть до  $100 \text{ мг/м}^2$  на цикл в течение одного или более циклов индукционной химиотерапии, причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в течение всех циклов, кроме первых 2 циклов, или всех циклов, кроме первого цикла, или всех циклов индукционной химиотерапии.

3. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 2, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая одинакова для всех циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета, причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая составляет по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл, от 50 до  $70 \text{ мг/м}^2$  на цикл или от 60 до  $80 \text{ мг/м}^2$  на цикл.

4. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 2, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл, которая варьируется вплоть до  $20 \text{ мг/м}^2$ , например, вплоть до  $10 \text{ мг/м}^2$  между различными циклами, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета, причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл по меньшей мере  $10 \text{ мг/м}^2$  на цикл для всех циклов, например, от 10 до  $30 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 30 до  $50 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 20 до  $40 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета; или от 40 до  $60 \text{ мг/м}^2$  на цикл для одного или более циклов и от 60 до  $80 \text{ мг/м}^2$  на цикл для других циклов, во время которых вводят химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета.

5. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по любому из пп. 2–4, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в дозе на цикл  $20 \text{ мг/м}^2$ ,  $30 \text{ мг/м}^2$ ,  $40 \text{ мг/м}^2$ ,  $50 \text{ мг/м}^2$ ,  $60 \text{ мг/м}^2$  или  $70 \text{ мг/м}^2$  во время одного или более циклов индукционной химиотерапии.

6. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 1, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии по схеме дозирования, как определено в любом из пп. 2–5.

7. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по любому из пп. 2–5, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят

пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе, как определено в п. 1.

8. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения в способе лечения впервые диагностированной нейробластомы у пациента путем введения химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета пациенту в комбинации с индукционной химиотерапией, причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения вплоть до  $5 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , причем у пациента лечат впервые диагностированную нейробластому.

9. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 8, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения по меньшей мере  $1 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , например, от 1 до  $2 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ , от 2 до  $3 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$  или от 3 до  $4 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ .

10. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 1 или п. 7, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения, как определено в п. 8 или п. 9.

11. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по любому из пп. 2–5 или п. 7, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии с плотностью лечения, как определено в п. 8 или п. 9.

12. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по п. 8 или п. 9, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту во время индукционной химиотерапии в кумулятивной дозе, как определено в п. 1, или по схеме дозирования, как определено в любом из пп. 2–5.

13. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов в день в суточной дозе  $10 \text{ мг/м}^2$ ; и/или причем химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в последовательные дни цикла до тех пор, пока не будет введена вся доза на цикл химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета; и/или причем введение химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета улучшает один или более клинических параметров по сравнению с индукционной химиотерапией, вводимой без химерного антитела к GD2 динутуксимаба бета, причем, например, один или более клинических параметров выбирают из частоты полного ответа, частоты частичного ответа, снижения объема первичной опухоли, балла Кюри, бессобытийной выживаемости и общей выживаемости.

14. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что индукционная химиотерапия включает в себя 6 чередующихся циклов химиотерапии N5 (цисплатин, этопозид и виндесин) и N6 (ифосфамид, винкристин, дакарбазин и доксорубицин), причем циклы составляют по меньшей мере 21 день, причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в кумулятивной дозе от  $160$  до  $220 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $1,52$  до  $2,10 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $220$  до  $280 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,10$  до  $2,67 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $280$  до  $340 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $2,67$  до  $3,24 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ ; или в кумулятивной дозе от  $320$  до  $380 \text{ мг/м}^2$  и/или с плотностью лечения от  $3,05$  до  $3,62 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$ .

15. Химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета для применения по пп. 1–13, отличающееся тем, что индукционная химиотерапия включает в себя последовательные циклы химиотерапии А (винкристин, карбоплатин и этопозид), В (винкристин и цисплатин), С (винкристин, циклофосфамид и этопозид), В, А, В, С и В, причем циклы составляют по меньшей мере 10 дней, причем, например, химерное антитело к GD2 динутуксимаб бета вводят пациенту в кумулятивной дозе

от 120 до 160 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,00 до 2,67 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или в кумулятивной дозе от 160 до 200 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 2,67 до 3,33 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или в кумулятивной дозе от 190 до 230 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 3,17 до 3,83 мг/м<sup>2</sup>/сутки; или в кумулятивной дозе от 220 до 260 мг/м<sup>2</sup> и/или с плотностью лечения от 3,67 до 4,30 мг/м<sup>2</sup>/.

ФИГУРЫ

Фиг. 1 Схема исследования

