

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391667 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26

(22) Дата подачи заявки
2021.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТЕЛАМИ К CD19

(31) 20211862.6; 21158806.6; 21163696.4;
21172671.6; 21177336.1; 21205447.2

(32) 2020.12.04; 2021.02.23; 2021.03.19;
2021.05.07; 2021.06.02; 2021.10.29

(33) EP

(86) PCT/EP2021/084133

(87) WO 2022/117799 2022.06.09

(88) 2022.07.14

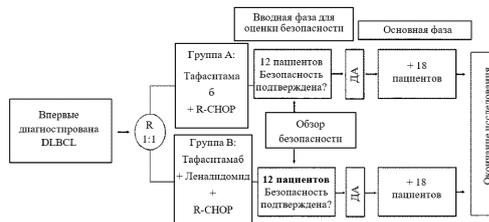
(71) Заявитель:
МОРФОСИС АГ (DE); ИНСАЙТ
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Фингерле-Роусон Гюнтер, Брюггер
Вольфрам (DE), Манцке Оливер, Сеги
Франсис (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к терапевтической комбинации антитела к CD19 и R-CHOP или антитела к CD19, леналидомида и R-CHOP для применения при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Настоящее изобретение также относится к терапевтической комбинации антитела к CD19, леналидомида и ритуксимаба для применения при лечении неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза.

Дизайн исследования



A1

202391667

202391667

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578416EA/061

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТЕЛАМИ К CD19

Настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела к CD19 и ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона/преднизолона (R-СНОР) для применения при лечении пациентов с гемобластозом. Настоящее изобретение также относится к терапевтической комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР для применения при лечении пациентов с гемобластозом. Настоящее изобретение также относится к терапевтической комбинации антитела к CD19, леналидомида и ритуксимаба для применения при лечении пациентов с гемобластозом.

Неходжкинская лимфома (NHL) является наиболее распространенным гематологическим злокачественным образованием у взрослых. Большинство случаев NHL имеют В-клеточное происхождение, с множеством различных гистологических подтипов (согласно классификации ВОЗ 2016), которые приводят к различным клиническим исходам. В целом, NHL можно разделить на агрессивные и вялотекущие лимфомы.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) является наиболее распространенной NHL, составляющей около 40% всех NHL, и частота заболеваемости ею продолжает расти, средний возраст при постановке диагноза составляет 64 года. DLBCL является агрессивной В-NHL, и большинство пациентов получают прогрессирующее заболевание. DLBCL все чаще признается гетерогенным заболеванием с различными подтипами клеточного происхождения, каждый из которых возникает на разных стадиях нормального развития В-клеток. Несколько исследований показали, что различные подтипы СОО, тип В-клеток зародышевого центра (GCB) и тип активированных В-клеток (ABC), имеют уникальный мутационный профиль, а также различные прогнозируемые исходы (Lenz, 2008; Flowers, 2010; Vaidya, 2014; Schmitz, 2018).

Вялотекущие NHL составляют примерно одну треть злокачественных лимфом. Фолликулярная лимфома и лимфома маргинальной зоны являются наиболее распространенными подтипами вялотекущих NHL и составляют, соответственно, приблизительно от 20% до 25% и 7% случаев NHL у взрослых. Оба подтипа считаются неизлечимыми и имеют различное клиническое течение, а варианты лечения варьируются от активного наблюдения за бессимптомными пациентами до химиоиммунотерапии, иммунотерапии или лечения нацеленными агентами для пациентов с симптоматическим заболеванием.

Иммунохимиотерапия, включающая введение моноклонального антитела (mAb) к CD20 - ритуксимаба (R), плюс химиотерапия СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон) (R-СНОР), является действующим стандартом лечения (SoC) при лечении впервые диагностированных пациентов с DLBCL. Согласно последним данным, опубликованным на ASH2018, при ранее нелеченной DLBCL нет дополнительной пользы для 8 циклов R-СНОР по сравнению с 6 циклами. Таким образом, SoC следует считать

ритуксимаб с 6 циклами CHOP (Sehn, 2018). Хотя добавление ритуксимаба к CHOP кардинально улучшило результаты по сравнению с одними только CHOP, все же 30-40% пациентов с DLBCL остаются первично рефрактерными или рецидивируют (Habermann, 2006; Coiffier, 2010). Хотя некоторые пациенты с рецидивирующей/рефрактерной DLBCL могут быть спасены с помощью химиотерапии второй линии с последующей консолидацией с помощью высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT), большинство пациентов погибает от этой болезни. Таким образом, для улучшения долгосрочных результатов необходима разработка более эффективной начальной терапии.

Были изучены различные альтернативные способы лечения с попыткой повысить эффективность R-CHOP, например путем повышения интенсивности химиотерапии, увеличения дозы ритуксимаба, добавления поддерживающей терапии, добавления нацеленных агентов к R-CHOP или использования консолидации с высокодозной терапией и ASCT при начальном лечении DLBCL. Однако эти подходы в основном оказались безуспешными, включая попытку доведения до максимума плотности дозы с помощью R-CHOP 14 (Pfreundschuh, 2008; Cunningham, 2013; Delarue, 2013). Недавние крупные рандомизированные исследования III фазы лечения DLBCL, включая BO21005/GOYA, сравнивающие эффективность и безопасность обинутузумаба плюс CHOP (G-CHOP) с R-CHOP (Vitolo, 2017), DA-EPOCH-R (Wilson, 2016), и REMARC, сравнивающие поддерживающую терапию леналидомидом с плацебо (Thieblemont, 2016), не достигли своих конечных критериев оценки, что свидетельствует о сохраняющейся необходимости совершенствования видов терапии SoC.

CD19 представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 95 кДа из сверхсемейства иммуноглобулинов, содержащий два внеклеточных иммуноглобулиноподобных домена и длинный цитоплазматический хвост. Данный белок представляет собой поверхностный рецептор, присутствующий на всех В-лимфоцитах и повсеместно экспрессируемый, начиная с ранних стадий развития предшественника В-клеток и далее до снижения его количества в ходе конечной дифференцировки в плазматические клетки. Указанный рецептор является специфическим для линий В-лимфоцитов и не экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках и других иммунных клетках, за исключением некоторых фолликулярных дендритных клеток. CD19 действует как позитивный регулятор передачи сигналов В-клеточного рецептора (BCR) и играет важную роль в активации и пролиферации В-клеток, а также в развитии гуморальных иммунных ответов. Совместно с CD21 и CD81 он выступает в роли костимулирующей молекулы и имеет решающее значение для В-клеточных ответов на Т-зависимые антигены. Цитоплазматический хвост CD19 структурно ассоциирован с семейством тирозинкиназ, которые индуцируют нисходящие сигнальные пути с помощью Src-семейства белков тирозинкиназ. CD19 является привлекательной мишенью для опухолей лимфоидного происхождения из-за своей высокой экспрессии при практически всех хронических лимфоцитарных лейкозах (CLL) и неходжкинских лимфомах (NHL), а также при многих других различных видах лейкозов, включая острый лимфоцитарный

лейкоз (ALL) и волосатоклеточный лейкоз (HCL).

Тафаситамаб (прежние названия: MOR00208 и XmAb@5574) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, мишенью которого является антиген CD19. Тафаситамаб был сконструирован в Fc-области IgG для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC), тем самым улучшая ключевой механизм уничтожения опухолевых клеток и обеспечивая возможность повышенной эффективности по сравнению с обычными антителами, т. е. антителами без усиления. Тафаситамаб изучали или изучают в настоящее время в нескольких клинических исследованиях, таких как исследования CLL, ALL и NHL. В некоторых из тех исследований тафаситамаб применяли в комбинации с иделалисибом, бендамустином, венетоклаксом или леналидомидом.

На фазе 2 исследования, называемого L-MIND (NCT02399085), оценивали эффективность тафаситамаба в комбинации с леналидомидом (LEN) среди взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (гг -DLBCL). В исследование L-MIND был включен 81 пациент с DLBCL, не соответствующей критериям ASCT, у которых возник рецидив после 1-3 системных схем лечения или которые были рефрактерными к указанным схемам лечения. Пациенты получали комбинированную терапию тафаситамабом (12 мг/кг) и леналидомидом (25 мг/сут) до 12 циклов (каждый по 28 дней) с последующей монотерапией MOR00208 (пациенты со стабильным заболеванием или лучшим состоянием) до прогрессирования заболевания. Первичным критерием оценки была частота объективных ответов (оценивалась централизованно). В этой популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, не соответствующей критериям проведения трансплантации стволовых клеток, комбинированное лечение тафаситамабом и леналидомидом приводило к общему объективному ответу у 60% пациентов и полному ответу у 42,5%.

Настоящее изобретение относится к лечению пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL) путем введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP. Настоящее изобретение также относится к лечению пациентов с DLBCL путем введения комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-CHOP. Настоящее изобретение также относится к лечению пациентов с ранее нелеченной DLBCL. Настоящее изобретение также относится к лечению пациентов с неходжкинской лимфомой, хроническим лимфоцитарным лейкозом или острым лимфобластным лейкозом путем введения комбинации антитела к CD19, леналидомида и ритуксимаба.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19 и R-CHOP. В конкретных вариантах осуществления комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация является синергической. В конкретных вариантах осуществления комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), и R-CHOP является

синергической.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-CHOP. В конкретных вариантах осуществления комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и R-CHOP является синергической. В конкретном аспекте комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и R-CHOP является синергической по сравнению с комбинацией антитела к CD19 и леналидомида без R-CHOP. В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19 и R-CHOP, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), и область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19 и R-CHOP, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую HCDR1-область SYVMH (SEQ ID NO: 1), HCDR2-область NPYNDG (SEQ ID NO: 2), HCDR3-область GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую LCDR1-область RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), LCDR2-область RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) и LCDR3-область MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-CHOP, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), и область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-CHOP, причем антитело к CD19 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую HCDR1-область SYVMH (SEQ ID NO: 1), HCDR2-область NPYNDG (SEQ

ID NO: 2), HCDR3-область GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), и вариабельную область легкой цепи, содержащую LCDR1-область RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), LCDR2-область RMSNLNS (SEQ ID NO: 5) и LCDR3-область MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19, содержит вариабельную область тяжелой цепи
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную область легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLSEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 обладает эффекторной функцией. В другом аспекте антитело к CD19 обладает усиленной эффекторной функцией. В одном варианте осуществления эффекторная функция представляет собой ADCC. В одном варианте осуществления антитело к CD19 обладает усиленной активностью ADCC. В другом варианте осуществления антитело к CD19, содержит Fc-домен, содержащий аминокислотную замену в положениях S239 и/или I332, причем нумерация соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область легкой цепи

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит константную область тяжелой цепи

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS

KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 9) и константную область легкой цепи RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 10).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP YNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и

область легкой цепи DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 состоит из области тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP YNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и

область легкой цепи DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и
гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В конкретных вариантах осуществления комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация является синергической.

В одном аспекте изобретение представляет способ лечения пациента с гематобластозом с помощью комбинации, которая является синергической комбинацией. В одном таком варианте осуществления комбинация для применения при лечении пациента с гемобластозом содержит:

(i) тафаситамаб, (ii) ритуксимаб, (iii) циклофосфамид, (iv) доксорубицин, (v) винкристин и (vi) преднизон или преднизолон, причем тафаситамаб (i) и ритуксимаб (ii) являются синергистами. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и циклофосфамида (iii) являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и доксорубицина (iv) являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и (v) винкристина являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и (vi) преднизона или преднизолона являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации (i) тафаситамаба, (ii) ритуксимаба, (iii) циклофосфамида, (iv) доксорубицина, (v) винкристина и (vi) преднизона или преднизолона являются синергическими. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В одном аспекте изобретение представляет способ лечения пациента с гематобластозом с помощью комбинации, которая является синергической комбинацией. В одном таком варианте осуществления синергическая комбинация для применения при лечении пациента с гемобластозом содержит:

(i) тафаситамаб, (ii) ритуксимаб, (iii) циклофосфамид, (iv) доксорубицин, (v)

винкристин, (vi) преднизон или преднизолон и (vii) леналидомид, причем тафаситамаб (i) и ритуксимаб (ii) являются синергистами. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и циклофосфамида (iii) являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и доксорубицина (iv) являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и (v) винкристина являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации тафаситамаба (i) и (vi) преднизона или преднизолона являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации (i) тафаситамаба, (ii) ритуксимаба, (iii) циклофосфамида, (iv) доксорубицина, (v) винкристина и (vi) преднизона или преднизолона являются синергическими. В конкретных вариантах осуществления комбинации (i) тафаситамаба, (ii) ритуксимаба, (iii) циклофосфамида, (iv) доксорубицина, (v) винкристина, (vi) преднизона или преднизолона и (vii) леналидомида являются синергическими. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В одном аспекте изобретение представляет способ лечения пациента с гематобластомом с помощью комбинации, которая является синергической комбинацией. В одном таком варианте осуществления синергическая комбинация для применения при лечении пациента с гематобластомом содержит:

(i) комбинацию тафаситамаба и леналидомида и (ii) комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или преднизолона (в сочетании известные как R-CHOP), причем комбинация (i) и комбинация (ii) являются синергическими. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В одном аспекте изобретение представляет способ лечения пациента с гематобластомом с помощью комбинации, которая является синергической комбинацией. В одном таком варианте осуществления синергическая комбинация для применения при лечении пациента с гематобластомом содержит:

(i) комбинацию тафаситамаба и леналидомида и (ii) комбинацию ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизона или преднизолона (в сочетании известные как R-CHOP), причем комбинация из комбинации (i) и комбинации (ii) обладает синергическим эффектом. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;
леналидомида;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;

преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;

преднизона или преднизолона; и

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

леналидомида;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина;

преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF; причем до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина;

преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF; причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

леналидомида;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина;

преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической

комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела;
леналидомида в дозе 25 мг;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба;
леналидомида;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых вариантах осуществления тафаситамаб заменен антителом к CD19, содержащим область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4),

область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления тафаситамаб заменен антителом к CD19, содержащим вариабельную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLV KPGGSLKLS CAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFKGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYCYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLSEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, является человеческим, гуманизированным или химерным антителом. В другом варианте осуществления по настоящему изобретению антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой изотип IgG. В другом варианте осуществления антитело, заменяющее тафаситамаб, представляет собой IgG1, IgG2 или химерный IgG1/IgG2. В другом варианте осуществления по настоящему изобретению изотип антитела к CD19, заменяющее тафаситамаб, сконструирован для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи антитела к CD19, заменяющего тафаситамаб, содержит аминокислоты 239D и 332E, причем нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat. В другом варианте осуществления антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой IgG1, IgG2 или IgG1/IgG2, и константная область химерной тяжелой цепи антитела к CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, причем нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека путем введения субъекту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с человеческим CD19, леналидомида и ритуксимаба. В конкретных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с человеческим CD19, леналидомида и ритуксимаба обладает синергическим эффектом.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека путем введения субъекту-человеку комбинации, которая представляет собой синергическую комбинацию. В одном таком варианте осуществления синергическая комбинация включает:

(i) тафаситамаб, (ii) леналидомид и (iii) ритуксимаб, причем тафаситамаб (i) и леналидомид (ii) являются синергическими; при этом (i) тафаситамаб и (iii) ритуксимаб

являются синергическими; при этом (i) тафаситамаб, (ii) леналидомид и (iii) ритуксимаб являются синергическими. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В одном аспекте данное изобретение предоставляет способ лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека путем введения субъекту-человеку комбинации, которая представляет собой синергическую комбинацию. В одном таком варианте осуществления синергическая комбинация включает:

(i) комбинацию тафаситамаба и леналидомида и (ii) ритуксимаба, причем комбинация из комбинации (i) и ритуксимаба (ii) обладает синергическим эффектом. В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит переменный тяжелый (VH) домен, содержащий определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, причем:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYVMN (SEQ ID NO:1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность NPYNDG (SEQ ID NO:2); и

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3); и

при этом антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, причем:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO:5); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6).

В некоторых вариантах осуществления домен VH содержит аминокислотную последовательность

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:7), и домен VL содержит аминокислотную последовательность
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL
NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID
NO:8).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 содержит тяжелую цепь и легкую цепь, и при этом тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:11, и легкая цепь содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO:12.

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек болеет неходжкинской лимфомой (например, рецидивирующей/рефрактерной неходжкинской лимфомой).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому, гистологически подтвержденную фолликулярную лимфому степени 1, 2 или 3a или гистологически подтвержденную рецидивную/рефрактерную фолликулярную лимфому степени 1, 2 или 3a).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому (например, гистологически подтвержденную фолликулярную лимфому степени 1, 2 или 3a).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому (например, гистологически подтвержденную рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому степени 1, 2 или 3a).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому маргинальной зоны (например, рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны, гистологически подтвержденная лимфома маргинальной зоны лимфоузлов, лимфома маргинальной зоны селезенки, экстранодальная лимфома маргинальной зоны ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани, гистологически подтвержденная рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны лимфоузлов, рецидивирующей/рефрактерной лимфома маргинальной зоны селезенки или экстранодальная рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб и неходжкинская лимфома представляет собой лимфому маргинальной зоны (например, гистологически подтвержденная лимфома маргинальной зоны лимфоузлов, лимфома маргинальной зоны селезенки, экстранодальная лимфома маргинальной зоны ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб и неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны (например, гистологически подтвержденная рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны лимфоузлов, рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны селезенки или экстранодальная рецидивирующая/рефрактерная лимфома маргинальной зоны ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (например,

рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб и неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому, ассоциированную со слизистыми лимфоидной ткани (например, рецидивирующую/рефрактерную лимфому, ассоциированную со слизистыми лимфоидной ткани).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой лимфому, ассоциированную со слизистыми лимфоидной ткани (например, рецидивирующую/рефрактерную лимфому, ассоциированную со слизистыми лимфоидной ткани).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта (например, рецидивирующую/рефрактерную лимфому Беркитта).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта (например, рецидивирующую/рефрактерную лимфому Беркитта).

В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную мантийноклеточную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому (например, рецидивирующую/рефрактерную мантийноклеточную лимфому).

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек болеет хроническим лимфоцитарным лейкозом (например, рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и субъект-человек болеет хроническим лимфоцитарным лейкозом (например, рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом).

В некоторых вариантах осуществления субъект-человек болеет острым лимфобластным лейкозом (например, рецидивирующим/рефрактерным острым

лимфобластным лейкозом).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб, и субъект-человек болен острым лимфобластным лейкозом (например, рецидивирующим/рефрактерным острым лимфобластным лейкозом).

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг по меньшей мере один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг в соответствии со следующим графиком:

- в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла;
- в дни 1, 8, 15 и 22 второго 28-дневного цикла;
- в дни 1, 8, 15 и 22 третьего 28-дневного цикла; и
- в дни 1 и 15 четвертого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 дополнительных последующих 28-дневных циклов.

В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м² внутривенно. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² в соответствии со следующим графиком:

- в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла; и
- в день 1 второго 28-дневного цикла и в день 1 дополнительных последующих 28-дневных циклов.

В некоторых вариантах осуществления леналидомид вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг. В некоторых вариантах осуществления леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг в дни 1-21 из повторных 28-дневных циклов.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно, ритуксимаб вводят внутривенной и леналидомид вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг, ритуксимаб вводят внутривенной в дозе 375 мг/м² и леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 (например, тафаситамаб) вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг в соответствии со следующим графиком:

- в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла;
- в дни 1, 8, 15 и 22 второго 28-дневного цикла;
- в дни 1, 8, 15 и 22 третьего 28-дневного цикла; и
- в дни 1 и 15 четвертого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 дополнительных последующих 28-дневных циклов,

ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² в соответствии со следующим

графиком:

в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла; и

в день 1 второго 28-дневного цикла и в день 1 дополнительных последующих 28-дневных циклов, и

леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг в дни 1-21 из повторных 28-дневных циклов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фигуре 1 представлен план клинического испытания, рассмотренного в примере 1.

На Фигуре 2 представлены краткие сведения о TEAE по классам систем органов (SOC).

На Фигуре 3 представлены краткие сведения о подсчетах нейтрофилов и тромбоцитов.

На Фигуре 4 представлен общий план исследования Front-MIND.

На Фигуре 5 представлена схема исследования и график лечения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин «**CD19**» обозначает белок, известный как CD19 и имеющий следующие синонимы: B4, B-лимфоцитарный антиген CD19, B-лимфоцитарный поверхностный антиген B4, CVID3, дифференцировочный антиген CD19, MGC12802 и T-клеточный поверхностный антиген Leu-12.

Человеческий CD19 имеет аминокислотную последовательность:

MPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRE
SPLKPFLKLSLGLPLGLIHMRLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPWTVN
VEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPC
LPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKD
DRPARDMWVMEETGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTG
GWKVS AVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRRFFKVTPPPSSGPGQNQ
YGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPPEEEE
GEGYEEDSEEDSEFYENDSNLQDQLS QDGSYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENE
DEELTQPVAR TMDFLSPHGS AWDP SREATSLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPN
HEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGTWSTR (SEQ ID NO: 13)

Тафаситамаб, MOR00208 и XmAb5574 применяются как синонимы для описания антител из таблицы 1. В таблице 1 представлены аминокислотные последовательности тафаситамаба. Полноразмерная аминокислотная последовательность тяжелой цепи тафаситамаба показана как SEQ ID NO: 11, а полноразмерная аминокислотная последовательность легкой цепи тафаситамаба показана как SEQ ID NO: 12. Тафаситамаб описан в патенте США № 8 524 867, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме (в патенте США № 8 524 867, полноразмерная тяжелая цепь тафаситамаба представлена SEQ ID NO:87, а полноразмерная легкая цепь тафаситамаба представлена SEQ ID NO:106). Тафаситумаб включает препарат Monjuvi® (tafasitumab-

sxix), одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Термин «**антитело**» в контексте настоящего документа обозначает белок, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, который взаимодействует с антигеном. Каждая тяжелая цепь состоит из варибельной области тяжелой цепи (в данном документе называется сокращенно VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов - CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из варибельной области легкой цепи (в данном документе называется сокращенно VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена - CL. Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гиперварибельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая из областей VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в направлении от аминоконца к карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Варибельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Термин «антитело» включает в себя, например, моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, камелизированные антитела и химерные антитела. Антитела могут представлять собой любой изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2), подкласс или их определенные комбинации. Как легкие, так и тяжелые цепи разделены на участки структурной и функциональной гомологии.

Фраза «**фрагмент антитела**» в контексте настоящего документа обозначает одну или более частей антитела, которые создают возможность специфически взаимодействовать с антигеном (например, посредством связывания, стерического затруднения, стабилизирующего пространственного распределения). Примеры связывающих фрагментов включают в себя, помимо прочего, Fab-фрагмент, представляющий собой моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; F(ab)2-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке; Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела; dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), который состоит из домена VH, и выделенную определяющую комплементарность область (CDR). Кроме того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента - VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть объединены с помощью рекомбинантных методик с помощью синтетического линкера, который позволяет им приобрести форму одиночной белковой цепи, в которой участки VL и VH спариваются для образования моновалентных молекул (известны как одноцепочечные Fv (scFv); см., например, Bird et al., (1988) Science 242:423-426; и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела также включаются в сферу охвата термина «фрагмент антитела». Эти фрагменты антител

получают с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, при этом пригодность фрагментов проверяют таким же способом, каким проверяют интактные антитела. Фрагменты антител также могут быть включены в однодоменные антитела, макроантитела, миниантитела, интраантитела, диатела, триатела, тетраатела, v-NAR и биспецифические scFv (см., например, Hollinger and Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136). Фрагменты антител могут быть привиты на каркасы на основе полипептидов, таких как фибронектин III типа (Fn3) (см. патент США № 6 703 199, в котором описаны моноатела полипептида фибронектина). Фрагменты антител могут быть включены в одноцепочечные молекулы, содержащие пару tandemных сегментов Fv (VH-CH1-VH-CH1), которые вместе с комплементарными легкими полипептидными цепями образуют пару антигенсвязывающих участков (Zapata et al., (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062; и патент США № 5 641 870).

Термин «**введенный**» или «**введение**» включает в себя, помимо прочего, доставку лекарственного средства инъекционным способом, таким как, например, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный или подкожный путь, или через слизистую оболочку, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции, или в виде раствора для приема внутрь, например, в виде капсулы или таблетки.

Термин «**эффекторная функция**» относится к тем видам биологической активности, которые свойственны Fc-области антитела и варьируются в зависимости от изотипа антитела. Неограничивающие примеры эффекторных функций антитела включают в себя связывание C1q и комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание Fc-рецептора и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP); снижение экспрессии поверхностных рецепторов клетки (например, рецептора В-клетки); и активацию В-клеток.

«**Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность**» или «**ADCC**» обозначает форму цитотоксичности, при которой антитела связываются с Fc-рецепторами (FcR), присутствующими на некоторых цитотоксических клетках (например, NK-клетки, нейтрофилы и макрофаги), позволяя цитотоксическим эффекторным клеткам специфически связываться с несущей антиген клеткой-мишенью и, в последующем, уничтожать клетку-мишень с помощью цитотоксинов. Первичные клетки для опосредования ADCC - NK-клетки, экспрессируют только FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII.

Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой гетерогенное злокачественное новообразование, возникающее из лимфоцитов. В Соединенных Штатах (США) заболеваемость исчисляется 65 000 случаев/год, со смертностью приблизительно 20 000 (Американское онкологическое общество (American Cancer Society, 2006; и SEER Cancer Statistics Review)). Заболевание может развиваться в любом возрасте, с дебютом обычно у взрослых старше 40 лет и с увеличивающейся с возрастом частотой. NHL характеризуется клональной пролиферацией лимфоцитов, которые накапливаются в лимфатических узлах,

крови, костном мозге и селезенке, хотя может быть поражен любой крупный орган. Текущая система классификации, используемая патологоанатомами и клиницистами, - это Классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая разделяет NHL на предраковые и зрелые В-клеточные или Т-клеточные новообразования. В настоящее время PDQ делит NHL на вялотекущую и агрессивную для включения в клинические испытания. Группа вялотекущих NHL состоит, в основном, из фолликулярных подтипов, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, MALT-лимфомы (лимфоидной ткани слизистых оболочек) и лимфомы маргинальной зоны, и включает в себя приблизительно 50% пациентов с впервые диагностированной В-клеточной NHL. Агрессивная форма NHL включает в себя пациентов с гистологическим диагнозом первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ((40% пациентов с впервые диагностированной) (40% пациентов с впервые диагностированной имеют диффузную крупноклеточную форму), лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы (MCL). Клиническое течение NHL крайне вариабельно. Основной детерминантой клинического течения является гистологический подтип. До настоящего времени в исследованиях не доказано увеличение выживаемости при раннем вмешательстве. В отношении бессимптомных пациентов допустимым является тактика «наблюдения и выжидания» до тех пор, пока у пациента не появятся симптомы или развитие заболевания не ускорится. Со временем заболевание может трансформироваться в более агрессивный гистологический подтип. Медиана выживаемости составляет от 8 до 10 лет, и пациенты с медленно растущей опухолью часто получают 3 или более курсов лечения в ходе фазы лечения их заболевания. Традиционно начальная стадия лечения симптомного пациента с вялотекущей NHL представляла собой комбинированную химиотерапию. Наиболее часто применяемые агенты включают: циклофосфамид, винкристин и преднизон (СVP), или циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизон (СНОР). Приблизительно от 70% до 80% пациентов отвечают на начальную химиотерапию, при которой длительность ремиссий составляет около 2-3 лет. В конечном счете, у большинства пациентов наступает рецидив. Разработка и клиническое применение антитела к CD20 - ритуксимаба, значительно повысили частоту ответа и показатель выживаемости. Современный стандарт лечения для большинства пациентов представляет собой ритуксимаб+СНОР (R-СНОР) или ритуксимаб+СVP (R-СVP). Как было доказано, терапия ритуксимабом является эффективной в отношении нескольких вариантов NHL, и в настоящее время утверждена в качестве терапии первой линии как при вялотекущей (фолликулярная лимфома), так и при агрессивной NHL (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Однако, имеются существенные ограничения для применения антитела к CD20 (mAb), включающие первичную резистентность (50% ответ у пациентов с рецидивами вялотекущего заболевания), приобретенную резистентность (50% частота ответа после возобновления лечения), редкий полный ответ (2% частота полного ответа в популяции пациентов с рецидивами) и продолжительный характер рецидива. И, наконец, многие В-клетки не экспрессируют CD20, а значит многие нарушения В-клеточного звена не поддаются

лечению с помощью терапии антителами к CD20.

Термин «**субъект**» или «**пациент**», как используется в данном документе в этом контексте, относится к пациенту-человеку.

Термин «**Fc-область**» применяется для определения C-концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина. Fc-область иммуноглобулина обычно содержит два константных домена, CH2-домен и CH3-домен. Если настоящим документом не установлено иное, нумерация аминокислотных остатков в Fc-участке проводится в соответствии с системой нумерации EU, также называемой EU-индекс, как описано в работе Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

Агенты, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве. Термин «**терапевтически эффективное количество**» обозначает количество, достаточное для обеспечения определенного улучшения клинических проявлений конкретного заболевания или нарушения.

Термин «**выживаемость**» относится к оставшимся в живых пациентам и включает общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования заболевания.

Термин «**общая выживаемость**» или «**OS**» относится пациентам, оставшимся в живых в течение определенного периода времени, например 12 месяцев, 24 месяца, 3 лет, 5 лет и т. д. с момента постановки диагноза или начала лечения.

Термин «**выживаемость без прогрессирования**» или «**PFS**» относится к пациенту, оставшемуся в живых, без прогрессирования или ухудшения рака. Прогрессирование заболевания может быть задокументировано любым клинически приемлемым способом.

Под термином «**продление выживаемости**» или «**повышение выживаемости**» подразумевается увеличение общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, получавшего лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с нелеченным пациентом и/или по сравнению с пациентом, получавшим лечение одним или более одобренными противоопухолевыми агентами, но не получающих лечения в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «**объективный ответ**» или «**общий ответ**» относится к измеримому ответу, включая полный ответ (CR) или частичный ответ (PR).

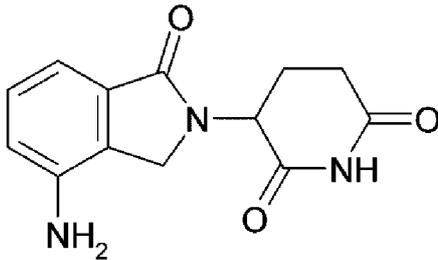
Под термином «**полный ответ**» или «**CR**» подразумевается исчезновение всех признаков рака в ответ на лечение. Это не всегда означает, что рак был вылечен.

Термин «**частичный ответ**» или «**PR**» относится к уменьшению размера одной или более опухолей или поражений, или степени рака в организме, в ответ на лечение.

Термин «**в комбинации**» означает применение одной терапии в дополнение к другой терапии. По сути, фраза «**в комбинации с**» включает одновременное (например, сопутствующее) и последовательное применение в любом порядке. В виде неограничивающего примера, первую терапию (например, такой агент как антитело к CD19, как тафаситамаб) можно применять для пациента до начала (например, за 1 минуту,

15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 1 минуту, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель, или более продолжительное время) применения второй терапии (например, фармацевтический агент или агенты). В некоторых вариантах осуществления термин «комбинация» означает, что антитело к CD19 и фармацевтический агент или агенты вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 и фармацевтический агент или агенты вводят в составе различных композиций, т. е. при этом антитело к CD19 и фармацевтический агент или агенты вводят в виде отдельных стандартных лекарственных форм. Предполагается, что антитело к CD19 и фармацевтический агент или агенты вводят в один и тот же день или в различные дни и в различной последовательности в соответствии с надлежащим протоколом введения доз.

«Леналидомид» имеет следующую структуру:



В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения DLBCL у субъекта-человека, включающему введение указанному субъекту комбинации тафаситамаба и R-СНОР или комбинации тафаситамаба, леналидомида и R-СНОР.

Применение антитела к CD19 при неспецифических В-клеточных лимфомах описано в заявках WO2007076950 (US2007154473), при этом обе они включены в данный документ посредством ссылки. Применение антитела к CD19 при CLL, NHL и ALL описано у Scheuermann et al. (CD19 Antigen в Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy, Leukemia and Lymphoma, Vol. 18, 385-397 (1995)), которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Дополнительные антитела, специфические к CD19, описаны в WO2005012493 (US7109304), WO2010053716 (US12/266,999) (Immunomedics); WO2007002223 (US US8097703) (Medarex); WO2008022152 (12/377,251) и WO2008150494 (Xencor), WO2008031056 (US11/852,106) (Medimmune); WO 2007076950 (US 11/648,505) (Merck Patent GmbH); WO 2009/052431 (US12/253,895) (Seattle Genetics); и WO2010095031 (12/710,442) (Glenmark Pharmaceuticals), WO2012010562 и WO2012010561 (International Drug Development), WO2011147834 (Roche Glycart), и WO 2012/156455 (Sanofi), все из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Фармацевтическая композиция включает в себя действующее вещество, например антитело, для терапевтического применения у человека. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества.

Дополнительные варианты осуществления

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19 и R-СНОР для применения при лечении пациентов с DLBCL.

В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая комбинация, содержащая антитело к CD19, леналидомид и R-СНОР для применения при лечении пациентов с DLBCL.

В настоящем изобретении предложено антитело к CD19 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 вводят в комбинации с R-СНОР.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая тафаситамаб и R-СНОР для применения при лечении пациентов с DLBCL.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая комбинация, содержащая тафаситамаб, леналидомид и R-СНОР для применения при лечении пациентов с DLBCL.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с R-СНОР.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с леналидомидом и R-СНОР.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с R-СНОР. В конкретных вариантах осуществления комбинация тафаситамаба с R-СНОР является синергической.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с леналидомидом и R-СНОР. В конкретных вариантах осуществления комбинация тафаситамаба с леналидомидом и R-СНОР является синергической. В других конкретных вариантах осуществления комбинация тафаситамаба и леналидомида с R-СНОР обладает синергическим эффектом.

В одном варианте осуществления синергическая комбинация дополнительно содержит гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и пегилированный G-CSF.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с

ритуксимабом;

циклофосфамидом;

доксорубицином;

винкристином; и

преднизон или преднизолон вводят в дозе 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят леналидомид. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или пегилированный G-CSF.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, включая введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубина в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с R-CHOP, и при этом

тафаситамаб вводят в дозе от 8 мг/кг до 40 мг/кг массы тела;
ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м²;
доксорубин вводят в дозе 50 мг/м²;
винкристин вводят в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизон или преднизолон вводят в дозе 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят леналидомид. В некоторых вариантах осуществления леналидомид совместно вводят в дозе 25 мг. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или пегилированный G-CSF.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с R-CHOP, и при этом

тафаситамаб вводят в дозе 12 мг/кг массы тела;
ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м²;
доксорубин вводят в дозе 50 мг/м²;
винкристин вводят в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизон или преднизолон вводят в дозе 100 мг.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят леналидомид. В некоторых вариантах осуществления леналидомид совместно вводят в дозе 25 мг. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или пегилированный G-CSF.

В настоящем изобретении предложен тафаситамаб для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем тафаситамаб вводят в комбинации с R-СНОР в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла, причем

тафаситамаб вводят в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаб вводят в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамид вводят в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубин вводят в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристин вводят в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизон или преднизолон вводят в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводят леналидомид. В некоторых вариантах осуществления леналидомид совместно вводят в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла. В некоторых вариантах осуществления совместно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или пегилированный G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19 и R-СНОР.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет лечение пациента с DLBCL, включающее введение пациенту комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и
гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;
леналидомида;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного

21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина; преднизона или преднизолона; и

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного

прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

леналидомида;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина;

преднизона или преднизолона; и

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

при этом до начала введения пациент имеет статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

ритуксимаба;

циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и
гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;

леналидомида в дозе 25 мг в каждый из дней с 1 по 10 из 21-дневного цикла;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и

преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение пациенту комбинации в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов.

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту терапевтического количества комбинации из:

тафаситамаба;

леналидомида;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина;

преднизона или преднизолона; и

гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF;

причем до начала введения пациент имеет III или IV стадию DLBCL.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела;

ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба в дозе 12 мг/кг массы тела;
леналидомида в дозе 25 мг;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации из:

тафаситамаба;
леналидомида;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина;
преднизона или преднизолона; и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19 и R-CHOP проводят путем введения антитела к CD19 и R-CHOP в комбинации одновременно. В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19 и R-CHOP проводят путем введения антитела к CD19 и R-CHOP последовательно по очереди. В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19 и R-CHOP проводят путем введения антитела к CD19 и R-CHOP последовательно в обратном порядке.

В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба и R-CHOP проводят

путем введения тафаситамаба и R-СНОР в комбинации одновременно. В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба и R-СНОР проводят путем введения антитела к CD19 и R-СНОР последовательно по очереди. В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба и R-СНОР проводят путем введения тафаситамаба и R-СНОР последовательно в обратном порядке.

В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР проводят путем введения антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР в комбинации одновременно. В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР проводят путем введения антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР в последовательно по очереди. В некоторых аспектах введение комбинации антитела к CD19 и R-СНОР проводят путем введения антитела к CD19, леналидомида и R-СНОР последовательно в обратном порядке.

В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба, леналидомида и R-СНОР проводят путем введения тафаситамаба, леналидомида и R-СНОР в комбинации одновременно. В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба, леналидомида и R-СНОР проводят путем введения антитела к CD19 и R-СНОР последовательно по очереди. В некоторых аспектах введение комбинации тафаситамаба, леналидомида и R-СНОР проводят путем введения тафаситамаба и R-СНОР последовательно в обратном порядке.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с DLBCL, причем каждая доза тафаситамаб составляет от 8 мг/кг массы тела до 40 мг/кг массы тела. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с DLBCL, причем каждая доза тафаситамаб составляет от 500 мг до 3000 мг.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с DLBCL, причем доза леналидомида составляет 20 мг ежедневно. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с DLBCL, причем доза леналидомида составляет 15 мг ежедневно. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента с DLBCL, причем доза леналидомида составляет 15 мг ежедневно.

В некоторых вариантах осуществления тафаситамаб заменен антителом к CD19, содержащим область HCDR1, включающую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, включающую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, включающую последовательность GTYYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, включающую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, включающую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, включающую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В некоторых вариантах осуществления тафаситамаб заменен антителом к CD19, содержащим переменную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP

YNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISSELEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело. В другом варианте осуществления по настоящему изобретению антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой изотип IgG. В другом варианте осуществления антитело, заменяющее тафаситамаб, представляет собой IgG1, IgG2 или химерный IgG1/IgG2. В другом варианте осуществления по настоящему изобретению изотип антитела к CD19, заменяющее тафаситамаб, сконструирован для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В другом варианте осуществления константная область тяжелой цепи антитела к CD19, заменяющего тафаситамаб, содержит аминокислоты 239D и 332E, причем нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat. В другом варианте осуществления антитело к CD19, заменяющее тафаситамаб, представляет собой IgG1, IgG2 или IgG1/IgG2, и константная область химерной тяжелой цепи антитела к CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, причем нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

Антитело к CD19, описанное в данном документе (например, тафаситамаб), леналидомид и ритуксимаб могут применять в комбинации для лечения неходжкинской лимфомы у нуждающегося в этом субъекта-человека. В других вариантах осуществления неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы, ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для применения при лечении неходжкинской лимфомы. В других вариантах осуществления неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы, ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную

фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для производства лекарственного средства при лечении неходжкинской лимфомы. В других вариантах осуществления неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы, ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны.

Антитело к CD19, описанное в данном документе (например, тафаситамаб), леналидомид и ритуксимаб могут применять в комбинации для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для применения при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для производства лекарственного средства при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза.

Антитело к CD19, описанное в данном документе (например, тафаситамаб), леналидомид и ритуксимаб могут применять в комбинации для лечения острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для применения при лечении острого лимфобластного лейкоза.

Другой аспект включает в себя комбинацию антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба для производства лекарственного средства при лечении острого лимфобластного лейкоза.

В конкретных вариантах осуществления комбинаций, описанных в настоящем документе, комбинация антитела к CD19, описанного в данном документе (например, тафаситамаба), леналидомида и ритуксимаба является синергической. В некоторых вариантах осуществления леналидомид и/или ритуксимаб вводят до введения антитела к CD19.

В некоторых вариантах осуществления леналидомид и/или ритуксимаб вводят после введения антитела к CD19.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 и леналидомид и/или

ритуксимаб вводят одновременно или вместе.

Методы оценки клинических ответов на лечение известны в данной области и включают, например, критерии оценки ответа, основанные на классификации Lugano (Cheson, 2014; см. приложение D). В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из объективного ответа (OR), частичного ответа (PR) или полного ответа (CR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой объективный ответ (OR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой частичный ответ (PR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой полный ответ (CR).

Терапевтический эффект после введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP может быть подтвержден на основании частоты ответов (*например*, частоты OR (ORR), частоты PR (PRR) и/или частоты CR (CRR)), продолжительности ответа (DoR), или продолжительности полного ответа (DoCR) в популяции пациентов с DLBCL, подтвержденной на основании частоты ответов (*например*, частоты OR (ORR), частоты PR (PRR) и/или частоты CR (CRR)), показателя продолжительности ответа (DoR) или показателя продолжительности полного ответа (DoCR) в популяции пациентов с DLBCL. Ориентирование на терапевтический эффект, который может подтверждаться на основе частоты ответов в популяции, может относиться к ситуации, когда ранее было показано, что терапия может давать указанную частоту ответов, *например* вкладыш к упаковке и/или разрешение на применение антитела к CD19 может ссылаться на исследование, показывающее эту частоту ответов в клиническом испытании. Ориентирование на терапевтический эффект, который может подтверждаться на основе частоты ответов в популяции, может относиться к ситуации, когда ранее было показано, что терапия может давать указанную частоту ответов, *например* вкладыш к упаковке и/или разрешение на применение антитела к CD19 может ссылаться на исследование, показывающее эту частоту ответов в клиническом испытании.

В некоторых вариантах осуществления введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к ORR, которая составляет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к ORR, которая составляет по меньшей мере 75% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к CRR, которая составляет по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к CRR, которая составляет по меньшей мере 70% в популяции пациентов с DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления введения комбинации антитела к CD19 и R-CHOP приводит к DoR, которая составляет по меньшей мере 80% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DoR оценивается через 6 месяцев после

лечения с помощью данной комбинации. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19 и R-СНОР приводит к DoCR, которая составляет по меньшей мере 80% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DoCR оценивается через 6 месяцев после лечения с помощью данной комбинации.

В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к терапевтическому эффекту, выбранному из группы, состоящей из объективного ответа (OR), частичного ответа (PR) или полного ответа (CR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой объективный ответ (OR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой частичный ответ (PR). В одном варианте осуществления терапевтический эффект представляет собой полный ответ (CR).

Терапевтический эффект после введения комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида может быть подтвержден на основании частоты ответов (*например*, частоты OR (ORR), частоты PR (PRR) и/или частоты CR (CRR)), продолжительности ответа (DoR) или продолжительности полного ответа (DoCR) в популяции пациентов с DLBCL, подтвержденной на основании частоты ответов (*например*, частоты OR (ORR), частоты PR (PRR) и/или частоты CR (CRR)), показателя продолжительности ответа (DoR) или продолжительности полного ответа (DoCR) в популяции пациентов с DLBCL. Ориентирование на терапевтический эффект, который может подтверждаться на основе частоты ответов в популяции, может относиться к ситуации, когда ранее было показано, что терапия может давать указанную частоту ответов, *например* вкладыш к упаковке и/или разрешение на применение антитела к CD19 может ссылаться на исследование, показывающее эту частоту ответов в клиническом испытании. Ориентирование на терапевтический эффект, который может подтверждаться на основе частоты ответов в популяции, может относиться к ситуации, когда ранее было показано, что терапия может давать указанную частоту ответов, *например* вкладыш к упаковке и/или разрешение на применение антитела к CD19 может ссылаться на исследование, показывающее эту частоту ответов в клиническом испытании.

В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к ORR, которая составляет по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к ORR, которая составляет по меньшей мере 80% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к CRR, которая составляет по меньшей мере 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 90% или 95% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к CRR, которая составляет по меньшей мере 65% в популяции пациентов с DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к DoR, которая составляет по меньшей мере 85% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DoR оценивается через 6 месяцев после лечения с помощью данной комбинации. В некоторых вариантах осуществления введение комбинации антитела к CD19, R-СНОР и леналидомида приводит к DoCR, которая составляет по меньшей мере 95% в популяции пациентов с DLBCL. В некоторых вариантах осуществления DoCR оценивается через 6 месяцев после лечения с помощью данной комбинации.

Пациенты

В настоящем изобретении предложена терапевтическая комбинация, содержащая тафаситамаб и R-СНОР или тафаситамаб, леналидомид и R-СНОР для применения при лечении пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

В некоторых вариантах осуществления пациенты с DLBCL до начала введения имеют статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления пациенты с DLBCL до начала введения имеют III стадию или IV стадию DLBCL. В некоторых вариантах осуществления пациенты с DLBCL до начала введения имеют статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5 и III стадию или IV стадию DLBCL.

В некоторых вариантах осуществления пациенты с DLBCL являются пациентами с ранее нелеченной DLBCL. В некоторых вариантах осуществления пациенты с ранее нелеченной DLBCL до начала введения имеют статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления пациенты с ранее нелеченной DLBCL до начала введения имеют III стадию или IV стадию DLBCL. В некоторых вариантах осуществления пациенты с ранее нелеченной DLBCL до начала введения имеют статус Международного прогностического индекса (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5 и III стадию или IV стадию DLBCL. В некоторых вариантах осуществления пациенты с DLBCL являются пациентами с впервые диагностированной, ранее нелеченной DLBCL высокого-промежуточного или высокого риска.

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение, соответствует одному или более из следующих критериев:

1. Возраст ≥ 18 лет
2. Подписанное информированное согласие
3. Ранее нелеченная, впервые диагностированная и гистологически подтвержденная DLBCL, NOS
4. В качестве вспомогательного фактора для участия в этом исследовании необходимо предоставить опухолевую ткань для подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией и проведения соответствующих исследований.
5. У пациентов должен быть по меньшей мере один измеряемый пораженный участок. У поражения наибольший поперечный диаметр при скрининге должен составлять $\geq 1,5$ см, а наибольший перпендикулярный диаметр - $\geq 1,0$ см. Поражение должно быть

подтверждено как ПЭТ-положительное не позднее, чем на момент рандомизации.

6. Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет от 0 до 2

7. Статус по Международному прогностическому индексу (IPI) составляет от 2 до 5

8. Пригодный для лечения R-CHOP кандидат.

9. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 50\%$, что определено с помощью эхокардиограммы или радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA).

10. При скрининге пациенты должны соответствовать следующим критериям лабораторных показателей:

Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL, подтвержденных недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга)

Число тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL, подтвержденных недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга)

Общий билирубин сыворотки крови $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН), за исключением случаев вторичного синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документированным поражением печени лимфомой могут быть включены, если содержание общего билирубина составляет $\leq 5 \times$ ВГН

Аланин-трансаминаза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени

Выведение креатинина из сыворотки крови

(все страны, кроме США:) должно быть ≥ 50 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, 1976)

(только США:) должно быть ≥ 60 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, 1976)

11. Женщины со способностью к деторождению (FCBP) должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

не быть беременными, что подтверждается отрицательным тестом сыворотки крови на беременность во время скрининга и проведенным под медицинским контролем тестом мочи на беременность до начала исследуемой терапии

воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-CHOP, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше;

согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования и после окончания исследуемого лечения. Это касается даже тех случаев,

когда пациент придерживается полного сексуального воздержания:

выполнять обязательство продолжать воздержание от гетеросексуальных половых контактов, если это соответствует образу жизни женщины (которая должна проходить осмотр ежемесячно), или соглашается использовать контрацепцию и может соблюдать высокоэффективную контрацепцию без перерыва по меньшей мере за 4 недели до начала приема исследуемых препаратов, во время исследуемого лечения и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата, или, для R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше. См. раздел 7.3.1.

Применимо в США:

не быть беременными, что подтверждается тестами на беременность, проведенными до начала лечения, в течение 10-14 дней и повторно в течение 24 часов после начала лечения (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание);

воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше;

согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования (каждые 3 недели у женщин с регулярным менструальным циклом и каждые 2 недели у женщин с нерегулярным менструальным циклом) и после окончания исследования (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание);

избегать беременности во время приема исследуемого препарата и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата, используя одновременно 2 эффективных метода контрацепции (по меньшей мере один высокоэффективный метод и один дополнительный эффективный метод) при каждом сексуальном контакте с женщиной, начиная не менее чем за 4 недели до приема исследуемого препарата, во время приема исследуемого препарата, во время перерывов (прерываний дозирования) и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции.

12. Участники мужского пола должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Использовать эффективный барьерный метод контрацепции без перерыва, если пациент сексуально активен с женщинами с детородным потенциалом (ФСВР). Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

Использовать латексный или синтетический презерватив при каждом половом контакте с женщиной с детородным потенциалом. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше.

13. По мнению исследователя, пациент должен:

иметь возможность и желание получать адекватную профилактику и/или терапию тромбоэмболических событий, например получать аспирин 70-325 мг ежедневно или низкомолекулярный гепарин. Это связано с повышенным риском тромбоза у пациентов, получающих леналидомид без профилактики. Пациенты, не способные или не желающие принимать какие-либо профилактические средства, не имеют права на участие в исследовании

быть в состоянии понимать, давать письменное информированное согласие и соблюдать все процедуры, связанные с исследованием, приемом лекарств и оценками

не иметь в анамнезе случаев несоблюдения режимов лечения или считаться потенциально ненадежным и/или не склонным к сотрудничеству

быть в состоянии понимать причину соблюдения особых условий плана управления рисками предупреждения беременности и давать письменное подтверждение этого.

В некоторых вариантах осуществления пациент исключается из лечения на основании одного или более из следующих критериев:

1. Любой другой гистологический тип лимфомы согласно классификации лимфоидных новообразований ВОЗ2016, например первичная медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома (PMBL), установленная двойная или тройная лимфома или лимфома Беркитта.

2. Трансформированная NHL и/или признаки композитной лимфомы

3. Предыстория лучевой терапии на $\geq 25\%$ костного мозга по поводу других заболеваний или предыстория антрациклиновой терапии

4. Предыстория предыдущего негемобластоza, за исключением следующего:

Злокачественное новообразование, пролеченное с целью излечения и без признаков активного заболевания, имеющееся в течение более чем 2 лет до скрининга

Адекватно пролеченная меланома lentigo maligna без текущих признаков заболевания или адекватно контролируемый немеланоматозный рак кожи.

Адекватно пролеченная карцинома in situ без текущих признаков заболевания.

5. Предыстория инфаркта миокарда ≤ 6 месяцев, или застойная сердечная недостаточность, требующая применения продолжающейся поддерживающей терапии для лечения угрожающих жизни аритмий.

6. Пациенты с:

Установленным положительным результатом теста на гепатит С (серологический тест на антитела к вирусу гепатита С [ВГС]) и положительный тест на РНК ВГС. Пациенты с положительной серологией должны были пройти местное тестирование на РНК ВГС и имеют право на участие в исследовании в случае отрицательных результатов теста на РНК ВГС.

Установленными положительными результатами теста на хроническую инфекцию ВГВ (определяются положительностью на HBsAg). Пациенты со скрытой или предшествующей инфекцией ВГВ (определяемой по отрицательному результату на HBsAg и положительному на общий HBsAb) могут быть включены, если не обнаруживается ДНК ВГВ (результат локального теста), при условии, что они готовы проходить продолжающееся тестирование ДНК. Противовирусная профилактика может быть применяться в соответствии с институциональными рекомендациями. Пациенты, имеющие защитные титры антител к поверхностным антигенам гепатита В (HBsAb) после вакцинации или вследствие предшествующего, но излеченного гепатита В, имеют право на участие.

Установленная положительная серологическая реакция на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или наличие в анамнезе острой вирусной инфекции таким вирусом.

Установленная активная бактериальная, вирусная, грибковая, микобактериальная или другая инфекция на момент скрининга.

Поражение установленной лимфомой ЦНС

Предыстория или подтверждение клинически значимого заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает возможность участия пациента в исследовании или нарушает его способность предоставлять информированное согласие

Предыстория или подтверждение редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции

Вакцинация живой вакциной в течение 21 дня до рандомизации исследования

Крупная хирургическая операция (за исключением биопсии лимфатических узлов) в течение не более 21 дня до подписания формы информированного согласия, если пациент не выздоровел на момент подписания формы информированного согласия

Любая противораковая и/или исследуемая терапия в течение 21 дня до начала цикла 1. Примечание: разрешается предварительная фаза применения стероидов

Беременность или лактация

Предыстория гиперчувствительности к любому компоненту R-СНОР, леналидомиду, соединениям, сходным по биологическому действию или химическому составу с тафаситамабом, IMiD[®] и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемых препаратов или R-СНОР

Любые противопоказания, касающиеся любого отдельного компонента R-СНОР

В некоторых вариантах осуществления пациент, получающий лечение, соответствует одному или более из следующих критериев:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Возраст от 18 лет до 80 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).

3. К участию допускаются ранее не лечившиеся пациенты с доказанной локальной биопсией, CD20-положительной DLBCL, включая один из следующих диагнозов по классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2016 (Swerdlow et al., 2016):

DLBCL, без дополнительных уточнений (NOS), включая тип из В-клеток зародышевого центра (GCB), тип активированных В-клеток (ABC)

Обогащенная Т-клетками крупноклеточная BCL

DLBCL, позитивная на вирус Эпштейна - Барр, NOS

Крупноклеточная BCL, позитивная на анапластическую лимфомную киназу (ALK)

DLBCL, позитивная на вирус герпеса человека-8 (HHV8), NOS

BCL высокой степени тяжести с перестройками MYC и В-клеточной лимфомы 2 (BCL2) и/или В-клеточной лимфомы 6 (BCL6) (двойная или тройная лимфома).

Примечание: пациенты должны быть пригодными для лечения R-CHOP. Если исследователь считает, что пациента с установленной двойной или тройной лимфомой (HGBL) следует лечить более агрессивно (например, вводить скорректированные дозы этопозида, преднизона, винкристина, циклофосфамида, доксорубицина и ритуксимаба [DA-EPOCH-R] или циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и дексаметазона (CVAD) с последующим применением метотрексата и цитарабина [Hyper CVAD]), то такой пациент не будет рассматриваться имеющим право на участие в данном исследовании.

DLBCL, сосуществующая с фолликулярной лимфомой (FL) любой степени, желудочной MALT-лимфомой или нежелудочной MALT-лимфомой.

FL степени 3b.

4. Наличие архивной или свежееотобранной опухолевой ткани, отправленной для ретроспективного патологического исследования в центральную лабораторию.

Примечание: перед включением в исследование не требуется ни получение образцов опухоли, ни проверка диагноза в центре.

5. Должны быть определены до шести самых крупных целевых узлов, лимфоузловых образований или других лимфоматозных поражений, которые поддаются измерению по двум диаметрам, путем локальной оценки в различных областях тела, репрезентативных для оценки общей нагрузки заболевания пациента, и включает заболевания средостения и забрюшинного пространства, если они выявлены. На исходном уровне измеряемый лимфоузел должен быть более 15 мм в наибольшем диаметре (LDi). Измеряемое экстранодальное заболевание может быть включено в шесть репрезентативных, измеряемых поражений. На исходном уровне измеряемые экстранодальные поражения должны быть более 10 мм LDi. Все другие поражения (включая лимфоузловые, экстранодальные и оцениваемые заболевания) следует рассматривать как неизмеряемые заболевания, как нецелевые поражения (например,

кожные покровы, ЖКТ, селезенка, печень, почки, плевральные или перикардиальные выпоты, асциты, кости, костный мозг). По меньшей мере одно измеримое поражение должно быть подтверждено как ПЭТ-положительное (оценка по шкале Довиля равна 4 или 5) на момент рандомизации по местной оценке.

6. Показатель ECOG составляет 0, 1 или 2.

7. Статус IPI составляет от 3 до 5 (для пациентов > 60 лет) или aaIPI составляет от 2 до 3 (для пациентов ≤ 60 лет).

8. Интервал между диагностикой и лечением, определяемый как время между датой диагностики DLBCL (дата взятия первого биоптата, содержащего лимфому, согласно заключению местного патологоанатома) и началом лечения (C1D1) составляет ≤ 28 дней.

9. Фракция выброса левого желудочка равна или больше нижней границы институционального нормального диапазона, по оценке с помощью локальной эхокардиографии или радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA).

10. При скрининге пациенты должны соответствовать следующим критериям местной лаборатории:

Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL).

Число тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL).

Общий билирубин сыворотки крови $< 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН), за исключением случаев вторичного синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документированным поражением печени лимфомой могут быть включены, если содержание общего билирубина составляет $\leq 5 \times$ ВГН.

Аланин-трансаминаза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.

Выведение креатинина из сыворотки крови должно быть ≥ 30 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, and Gault, 1976).

11. По мнению исследователя, пациент должен:

иметь возможность и желание получать адекватную профилактику и/или терапию тромбоэмболических событий, например получать аспирин 81-325 мг ежедневно или низкомолекулярный гепарин. Это связано с повышенным риском тромбоза у пациентов, получающих леналидомид без профилактики. Пациенты, не способные или не желающие принимать какие-либо профилактические средства, не имеют права на участие в исследовании

Быть в состоянии понимать, давать письменное информированное согласие и соблюдать все процедуры, связанные с исследованием, приемом лекарств и оценками

Не иметь в анамнезе случаев несоблюдения режимов лечения или считаться потенциально ненадежным и/или не склонным к сотрудничеству

Быть в состоянии понимать причину соблюдения особых условий плана управления рисками предупреждения беременности и давать письменное подтверждение следования этому плану.

12. В связи с тератогенным потенциалом леналидомида женщины с детородным потенциалом (ФСВР) должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Не быть беременными, что подтверждается отрицательным тестом сыворотки крови на беременность во время скрининга и проведенным под медицинским контролем тестом мочи на беременность до начала исследуемой терапии

Воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше

Согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования и после окончания исследуемого лечения. Это касается даже тех случаев, когда пациент придерживается полного сексуального воздержания:

Выполнять обязательство продолжать воздержание от гетеросексуальных половых контактов, если это соответствует образу жизни женщины (которая должна проходить осмотр ежемесячно), или соглашается использовать контрацепцию и может соблюдать высокоэффективную контрацепцию без перерыва по меньшей мере за 4 недели до начала приема исследуемых препаратов, во время исследуемого лечения и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата, или, для R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

Не быть беременными, что подтверждается тестами на беременность, проведенными до начала лечения, в течение 10-14 дней и повторно в течение 24 часов после начала лечения (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание)

Воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок длится больше

Согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования (каждые 3 недели у женщин с регулярным менструальным циклом и каждые 2 недели у женщин с нерегулярным менструальным циклом) и после окончания исследования (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание)

Избегать беременности во время приема исследуемого препарата и в течение не

менее 3 месяцев после последней дозы исследуемых препаратов, используя одновременно 2 эффективных метода контрацепции, при каждом сексуальном контакте с мужчиной, начиная не менее чем за 4 недели до приема исследуемого препарата, во время приема исследуемого препарата, во время перерывов (прерываний дозирования) и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции

13. Участники мужского пола должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Использовать эффективный барьерный метод контрацепции без перерыва, если пациент сексуально активен с женщинами FCBP. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или в соответствии с местными рекомендациями для R-СНОР, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

b. Использовать латексный или синтетический презерватив при каждом половом контакте с женщиной FCBP. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или в соответствии с рекомендациями США для R-СНОР, в зависимости от того, какой срок дольше.

В некоторых вариантах осуществления пациент исключается из лечения на основании одного или более из следующих критериев:

1. Любой другой гистологический тип лимфомы согласно классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2016, например первичная медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, BCL, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между DLBCL и классической лимфомой Ходжкина (неклассифицируемая лимфома); первичная выпотная лимфома; первичная кожная DLBCL, ножного типа; первичная DLBCL ЦНС; DLBCL, возникшая из CLL или вялотекущей лимфомы.

2. Предыстория лучевой терапии на $\geq 25\%$ костного мозга по поводу других заболеваний.

3. Предыстория предыдущего негемобластоza, за исключением следующего:

Злокачественное новообразование, пролеченное с целью излечения и без признаков активного заболевания, имеющееся в течение более чем 2 лет до скрининга

Адекватно пролеченная меланома lentigo maligna без текущих признаков заболевания или адекватно контролируемый немеланоматозный рак кожи.

Адекватно пролеченная карцинома in situ без текущих признаков заболевания

4. Пациенты с:

Положительным результатом теста при скрининге на гепатит С (серологический тест на антитела к вирусу гепатита С [ВГС]) и положительный тест на РНК ВГС. Пациенты с положительной серологией должны были пройти местное тестирование на РНК ВГС и имеют право на участие в исследовании, в случае отрицательных результатов теста на РНК ВГС

Положительный результат местного теста при скрининге на хроническую инфекцию вируса гепатита В (ВГВ) (определенный по положительности на поверхностный антиген гепатита В [HBsAg]). Пациенты со скрытой или предшествующей инфекцией ВГВ (определяемой по отрицательному результату на HBsAg и положительному на общие антитела к сердцевинным белкам гепатита В [HBcAb]) могут быть включены, если не обнаруживается ДНК ВГВ (результат локального теста), при условии, что они готовы проходить продолжающееся тестирование ДНК. Противовирусная профилактика может быть применяться в соответствии с институциональными рекомендациями. Пациенты, имеющие защитные титры антител к поверхностным антигенам гепатита В (HBsAb) после вакцинации или вследствие предшествующего, но излеченного гепатита В, имеют право на участие

Положительная серологическая реакция (по местному тесту при скрининге) или наличие в анамнезе острой вирусной инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Установленная активная системная бактериальная, вирусная, грибковая или другая инфекция на момент скрининга, включая пациентов с подозрением на активный или латентный туберкулез (что подтверждается положительным анализом на высвобождение интерферона-гамма).

Положительные результаты на вирус Т-лимфотропной болезни человека типа 1 (HTLV-1). Тестирование на HTLV при скрининге необходимо для пациентов в исследовательских центрах в эндемичных странах (Япония и Меланезия, а также страны Карибского бассейна, Южной Америки, Центральной Америки и Африки к югу от Сахары)

Поражение установленной лимфомой ЦНС

Наличие в анамнезе или в настоящее время признаков клинически значимого заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает возможность участия пациента в исследовании или снижает вероятность предоставления им информированного согласия.

Предыстория или подтверждение редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции

Вакцинация живой вакциной в течение 21 дня до рандомизации исследования

Крупная хирургическая операция в течение не более 21 дня до подписания формы информированного согласия (ICF), если пациент не выздоровел на момент подписания ICF

Любая системная антилимфомная и/или исследуемая терапия до начала C1D1, за исключением разрешенного лечения предварительной фазы.

Противопоказания к любому из отдельных компонентов R-CHOP, включая предшествующее получение антрациклинов

Беременность или лактация

Предыстория гиперчувствительности к любому компоненту R-CHOP, леналидомиду, соединениям, сходным по биологическому действию или химическому составу с тафаситамабом, IMiD® и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемых препаратов

Международный прогностический индекс (PI)

В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет оценку риска DLBCL с использованием Международного прогностического индекса (PI) для прогнозирования исходов. Оценка PI включает рассмотрение следующих пяти факторов риска:

III или IV стадия DLBCL по Ann Arbor;

Возраст больше или равен 60 годам;

ЛДГ в сыворотке крови более 1 x верхняя граница нормы (ВГН);

Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) больше или равен 2; и

Экстранодальное поражение больше или равно 2 (экстранодальное поражение по Cheson 2014 может включать участки с очаговым поглощением при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)-КТ (например, селезенка, печень, кости, щитовидная железа, кожные покровы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, плевральные или перикардальные выпоты, асциты).

Пациент с нулевым риском или одним фактором риска считается относящимся к группе низкого риска PI. Пациент с двумя факторами риска считается относящимся к группе низкого-промежуточного риска PI. Пациент с тремя факторами риска считается относящимся к группе высокого-промежуточного риска PI. Пациент с четырьмя или пятью факторами риска считается относящимся к группе высокого риска PI.

Более высокий показатель PI является прогностическим фактором худшего исхода по сравнению с более низким показателем PI, и лечение пациентов с более высокими показателями PI обычно менее успешно, чем лечение пациентов с более низкими показателями PI.

Последовательности антител

Таблица 1:

	SEQ ID NO:	Аминокислоты
HCDR1	SEQ ID NO: 1	SYVMH

HCDR2	SEQ ID NO: 2	NPYNDG
HCDR3	SEQ ID NO: 3	GTYYYYGTRVFDY
LCDR1	SEQ ID NO: 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	SEQ ID NO: 5	RMSNLNS
LCDR3	SEQ ID NO: 6	MQHLEYPIT
VH	SEQ ID NO: 7	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSY VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEK FQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYC ARGTYYYYGTRVFDYWG QGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO: 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPD RFGSGSGSTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLE YPITFGAGTKLEIK
Константный домен тяжелой цепи	SEQ ID NO: 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNKKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
Константный домен легкой цепи	SEQ ID NO: 10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

Полноразмерная тяжелая цепь	SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGGLV ₁ KPGGSLKLS ₂ CAASGYTFTSY ₃ VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEK ₄ FQGRVTISSDKSISTA ₅ YME ₆ LSLRSEDTAMYYC ₇ ARGTYYYGTRVFDYWGQGT ₈ LVTVSSASTKGP ₉ SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV ₁₀ SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV ₁₁ TV ₁₂ PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC ₁₃ DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI ₁₄ SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV ₁₅ HNAKTKPREEQFNSTFRVVS ₁₆ VLTVVH ₁₇ QDWLN ₁₈ GKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQ ₁₉ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE ₂₀ WESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTV ₂₁ DKSRWQQGNV ₂₂ FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL ₂₃ SPGK ₂₄
Полноразмерная легкая цепь	SEQ ID NO: 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN ₁ GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGV ₂ PD ₃ RFGSGSGSTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLE ₄ YPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS ₅ GTASV ₆ VCLLN ₇ NFYPREAKVQWKVDNALQSGN ₈ SQESVTEQDSK ₉ DSTYSL ₁₀ SSTL ₁₁ TL ₁₂ SKADY ₁₃ EKHKV ₁₄ YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC ₁₅

Пример 1:

Фаза Ib, открытое рандомизированное исследование для оценки безопасности и предварительной эффективности тафаситамаба в дополнение к терапии R-CHOP или тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной диффузной крупноклеточной В-лимфомой (DLBCL) - First-MIND

Это открытое проспективное рандомизированное исследование фазы Ib предназначено для подтверждения безопасности и предварительной эффективности тафаситамаба в дополнение к терапии R-CHOP или тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной DLBCL.

1. ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

1.1 Общий дизайн клинического испытания и план исследования

Это многоцентровое открытое рандомизированное испытание фазы Ib для оценки безопасности и предварительной эффективности тафаситамаба в дополнение к R-CHOP или тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP у взрослых пациентов с недавно диагностированной DLBCL.

Мониторинг безопасности

Испытание состоит из двух фаз, как показано на Фигуре 1.

Вводная фаза изучения безопасности:

Поскольку добавление тафаситамаба к R-СНОР, а также тафаситамаба и леналидомида плюс R-СНОР ранее не оценивалось в клинических исследованиях, будет проведена вводная фаза изучения безопасности с 12 пациентами в каждой группе. Чтобы оценить безопасность в соответствии с правилами прекращения участия, набор может быть приостановлен после того, как будут набраны 12 пациентов в каждую группу и будут наблюдаться в течение 21 дня после C1D1.

Основная фаза:

Если никаких неожиданных сигналов для безопасности (за исключением тех, которые причинно-следственно связаны с R-СНОР) не будет наблюдаться ни в одной из групп, набор будет продолжаться в соответствии с планом, чтобы дополнительно набрать приблизительно 18 пациентов в каждую группу в основной фазе.

Все пациенты должны получить 6 циклов исследуемого лечения (каждый цикл состоит из 21 дня) и находиться под наблюдением в течение 24 месяцев (или 731 дня) с даты рандомизации.

Окончание исследования

Окончание исследования определяется как момент времени, когда сбор данных прекратится и будет проводиться окончательный анализ исследования. Окончание исследования произойдет после того, как все пациенты завершат визит окончания исследования/последующего наблюдения после досрочного завершения.

1.2 Продолжительность клинического испытания

Ожидается, что с момента предоставления информированного согласия каждый пациент будет включен в исследование на срок примерно 25 месяцев. Для каждого пациента в исследовании определены три периода.

Период скрининга

Период скрининга продолжительностью не более 21 дня представляет собой интервал между датой подписания информированного согласия и датой рандомизации.

Во время скрининга каждому пациенту, подписавшему ICF, будет присвоен уникальный идентификационный номер. Все пациенты, которые соответствуют всем критериям включения в исследование и которым не ограничены ни одним из критериев исключения, будут случайным образом распределены на лечение, включающее тафаситамаб в дополнение к R-СНОР или тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР в соотношении 1:1.

Лечение в рамках исследования должно начаться в течение 24 часов после рандомизации.

Период лечения

Период лечения начинается с первого введения исследуемого препарата (C1D1) и состоит из 6 циклов, каждый по 21 дню. Визит окончания лечения или визит досрочного

прекращения исследуемого лечения будет проведен через 6 ± 2 недели после окончания лечения. Окончание лечения определяется как день 21 последнего цикла лечения, начатого пациентом. Пациенты, досрочно прекратившие лечение из-за прогрессирования/рецидива заболевания, могут по усмотрению исследователя посетить визит досрочного прекращения исследуемого лечения.

Период последующего наблюдения

Период последующего наблюдения начинается с визита окончания лечения или досрочного прекращения исследуемого лечения; визит 30-дневного последующего наблюдения изучения безопасности будет включен в этот визит. Клиническая оценка будет проводиться каждые 3 месяца. Сканирования компьютерной томографии (КТ) будут проводиться каждые 6 месяцев до окончательного завершения исследования или до прогрессирования/рецидива заболевания. Ожидается, что все пациенты будут находиться под наблюдением в течение 18 месяцев после визита окончания лечения или визита досрочного прекращения исследуемого лечения. Визит окончания исследования или визит последующего наблюдения после досрочного завершения знаменует собой завершение исследования для отдельного пациента.

1.3 Риски и польза для пациентов

Все подходящие пациенты будут получать стандартное лечение в течение шести циклов R-СНОР в качестве потенциально лечебного терапевтического подхода. Кроме того, пациенты будут получать тафаситамаб (группа А) или тафаситамаб плюс леналидомид (группа В) в качестве дополнения к R-СНОР для потенциального повышения частоты CR и, следовательно, возможного снижения частоты неудач лечения. Исходя из профиля безопасности применения одного препарата тафаситамаб и хорошо управляемого профиля безопасности комбинации тафаситамаб плюс леналидомид (как продемонстрировано в исследовании L-MIND для R/R DLBCL), ожидается, что общее соотношение риск-польза будет благоприятным без дополнительных токсических эффектов по сравнению с лечением только R-СНОР.

Предсказуемые риски и наиболее распространенные побочные эффекты тафаситамаба +/- леналидомида представляют собой связанные с инфузией реакции, преходящую нейтропению, тромбоцитопению, анемию, диарею, пирексию и астению. Связанные с лечением серьезные нежелательные явления (НЯ) состоят в основном из инфекций или нейтропенической лихорадки.

В совокупности потенциальные риски, выявленные при применении тафаситамаба +/- леналидомида, наряду с мерами по минимизации риска для пациентов, участвующих в данном испытании, оправданы ожидаемой пользой, которую может принести дополнительное лечение пациентов с впервые диагностированной DLBCL, которая представляет собой угрожающее жизни патологическое состояние.

2. ОТБОР И ПРЕКРАЩЕНИЕ УЧАСТИЯ ПАЦИЕНТОВ

Исследователь или уполномоченное лицо должны обеспечивать, чтобы включение в исследование предлагалось только пациентам, которые соответствуют всем следующим

критериям включения в исследование и ни одному из критериев исключения.

Пациентам не разрешается участвовать в дополнительных параллельных исследованиях лекарственных препаратов или устройств.

Спонсор не предоставляет исключений из протокола клинического испытания, поскольку отклонения могут негативно повлиять на безопасность пациентов или научную целостность и приемлемость клинического испытания для регулирующих органов.

2.1 Критерии включения

Пациенты, рассматриваемые для участия в данном клиническом испытании, должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Возраст ≥ 18 лет
2. Подписанное информированное согласие
3. Ранее нелеченная, впервые диагностированная и гистологически подтвержденная DLBCL, NOS
4. Для разрешения участия в этом исследовании необходимо предоставить опухолевую ткань для гистопатологического заключения центральной лабораторией и соответствующих исследований.
5. У пациентов должен быть по меньшей мере один измеряемый пораженный участок. У поражения наибольший поперечный диаметр при скрининге должен составлять $\geq 1,5$ см, а наибольший перпендикулярный диаметр - $\geq 1,0$ см. Поражение должно быть подтверждено как ПЭТ-положительное не позднее, чем на момент рандомизации.
6. Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет от 0 до 2
7. Статус по Международному прогностическому индексу (IPI) составляет от 2 до 5
8. Пригодный для лечения R-CHOP кандидат.
9. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 50\%$, что определено с помощью эхокардиограммы или радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA).
10. При скрининге пациенты должны соответствовать следующим критериям лабораторных показателей:
 - a. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL, подтвержденных недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга)
 - b. Число тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL, подтвержденных недавней аспирацией костного мозга и биопсией костного мозга).
 - c. Общий билирубин сыворотки крови $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН), за исключением случаев вторичного синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документированным поражением печени лимфомой могут быть включены, если содержание общего билирубина составляет $\leq 5 \times$ ВГН

d. Аланинтрансаминаза (ALT), аспаратаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.

e. Выведение креатинина из сыворотки крови

(все страны, кроме США:) должно быть ≥ 50 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, 1976)

(только США:) должно быть ≥ 60 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, 1976)

11. Женщины со способностью к деторождению (FCBP) должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

a. не быть беременными, что подтверждается отрицательным тестом сыворотки крови на беременность во время скрининга и проведенным под медицинским контролем тестом мочи на беременность до начала исследуемой терапии;

b. воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше;

c. согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования и после окончания исследуемого лечения. Это касается даже тех случаев, когда пациент придерживается полного сексуального воздержания:

d. выполнять обязательство продолжать воздержание от гетеросексуальных половых контактов, если это соответствует образу жизни женщины (которая должна проходить осмотр ежемесячно), или соглашается использовать контрацепцию и может соблюдать высокоэффективную контрацепцию без перерыва по меньшей мере за 4 недели до начала приема исследуемых препаратов, во время исследуемого лечения и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата, или, для R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше. См. раздел 7.3.1.

Применимо в США:

не быть беременными, что подтверждается тестами на беременность, проведенными до начала лечения, в течение 10-14 дней и повторно в течение 24 часов после начала лечения (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание);

воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше;

согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования (каждые 3 недели у женщин с регулярным менструальным циклом и каждые 2 недели у женщин с нерегулярным менструальным циклом) и после окончания исследования (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание);

избегать беременности во время приема исследуемого препарата и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата, используя одновременно 2 эффективных метода контрацепции (по меньшей мере один высокоэффективный метод и один дополнительный эффективный метод) при каждом сексуальном контакте с женщиной, начиная не менее чем за 4 недели до приема исследуемого препарата, во время приема исследуемого препарата, во время перерывов (прерываний дозирования) и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции.

12. Участники мужского пола должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Использовать эффективный барьерный метод контрацепции без перерыва, если пациент сексуально активен с женщинами с детородным потенциалом (FCBP). Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

Использовать латексный или синтетический презерватив при каждом половом контакте с женщиной с детородным потенциалом. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше.

13. По мнению исследователя, пациент должен:

a. иметь возможность и желание получать адекватную профилактику и/или терапию тромбоэмболических событий, например получать аспирин 70-325 мг ежедневно или низкомолекулярный гепарин. Это связано с повышенным риском тромбоза у пациентов, получающих леналидомид без профилактики. Пациенты, не способные или не желающие принимать какие-либо профилактические средства, не имеют права на участие в исследовании

b. быть в состоянии понимать, давать письменное информированное согласие и соблюдать все процедуры, связанные с исследованием, приемом лекарств и оценками

c. не иметь в анамнезе случаев несоблюдения режимов лечения или считаться потенциально ненадежным и/или не склонным к сотрудничеству

d. быть в состоянии понимать причину соблюдения особых условий плана управления рисками предупреждения беременности и давать письменное подтверждение этого.

2.2 Критерии исключения

Пациенты должны исключаться из участия в данном клиническом испытании, если они соответствуют любому из следующих критериев:

1. Любой другой гистологический тип лимфомы согласно классификации лимфоидных новообразований ВОЗ2016, например первичная медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома (PMBL), установленная двойная или тройная лимфома или лимфома Беркитта.

2. Трансформированная NHL и/или признаки композитной лимфомы

3. Предыстория лучевой терапии на $\geq 25\%$ костного мозга по поводу других заболеваний или предыстория антрациклиновой терапии

4. Предыстория предыдущего негемобластоza, за исключением следующего:

a. Злокачественное новообразование, пролеченное с целью излечения и без признаков активного заболевания, имеющееся в течение более чем 2 лет до скрининга

b. Адекватно пролеченная меланома lentigo maligna без текущих признаков заболевания или адекватно контролируемый немеланоматозный рак кожи.

c. Адекватно пролеченная карцинома in situ без текущих признаков заболевания.

5. Предыстория инфаркта миокарда ≤ 6 месяцев, или застойная сердечная недостаточность, требующая применения продолжающейся поддерживающей терапии для лечения угрожающих жизни аритмий.

6. Пациенты с:

a. Установленным положительным результатом теста на гепатит С (серологический тест на антитела к вирусу гепатита С [ВГС]) и положительный тест на РНК ВГС. Пациенты с положительной серологией должны были пройти местное тестирование на РНК ВГС и имеют право на участие в исследовании в случае отрицательных результатов теста на РНК ВГС.

b. Установленными положительными результатами теста на хроническую инфекцию ВГВ (определяются положительностью на HBsAg). Пациенты со скрытой или предшествующей инфекцией ВГВ (определяемой по отрицательному результату на HBsAg и положительному на общий HBsAb) могут быть включены, если не обнаруживается ДНК ВГВ (результат локального теста), при условии, что они готовы проходить продолжающееся тестирование ДНК. Противовирусная профилактика может быть применяться в соответствии с институциональными рекомендациями. Пациенты, имеющие защитные титры антител к поверхностным антигенам гепатита В (HBsAb) после вакцинации или вследствие предшествующего, но излеченного гепатита В, имеют право на участие.

c. Установленная положительная серологическая реакция на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или наличие в анамнезе острой вирусной инфекции таким вирусом.

d. Установленная активная бактериальная, вирусная, грибковая, микобактериальная или другая инфекция на момент скрининга.

e. Поражение установленной лимфомой ЦНС

f. Предыстория или подтверждение клинически значимого заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает возможность участия пациента в исследовании или нарушает его способность предоставлять информированное согласие

g. Предыстория или подтверждение редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции

h. Вакцинация живой вакциной в течение 21 дня до рандомизации исследования

i. Крупная хирургическая операция (за исключением биопсии лимфатических узлов) в течение не более 21 дня до подписания формы информированного согласия, если пациент не выздоровел на момент подписания формы информированного согласия

j. Любая противораковая и/или исследуемая терапия в течение 21 дня до начала цикла 1. Примечание: разрешается предварительная фаза применения стероидов

k. Беременность или лактация

l. Предыстория гиперчувствительности к любому компоненту R-СНОР, леналидомиду, соединениям, сходным по биологическому действию или химическому составу с тафаситамабом, IMiD[®] и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемых препаратов или R-СНОР

m. Любые противопоказания, касающиеся любого отдельного компонента R-СНОР

3. ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для целей настоящего протокола применяются следующие определения:

Исследуемый препарат используется как синоним исследуемого лекарственного средства. Исследуемыми препаратами являются тафаситамаб и леналидомид.

Исследуемое лечение определяется как тафаситамаб в дополнение к R-СНОР (группа А) или тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР (группа В).

Исследуемое лечение состоит из тафаситамаба в дополнение к шести циклам R-СНОР (группа А) или тафаситамаба и леналидомида в дополнение к шести циклам R-СНОР (группа В) и будет проводиться до шести 21-дневных циклов.

3.1 Определение цикла лечения

Полный цикл лечения определяется как 21 календарный день, в течение которого тафаситамаб в дополнение к R-СНОР (группа А) или тафаситамаб и леналидомид в дополнение к R-СНОР (группа В) будут вводить в соответствии со следующим планом.

Группа А: тафаситамаб в дополнение к R-СНОР

Исследуемое лечение, состоящее из тафаситамаба и R-СНОР, будет проводиться в виде 21-дневных циклов в течение 6 циклов, как показано в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Препарат	Доза	Дни дозирования (21-дн. цикл)

Тафасимаб	12 мг/кг в/в	1, 8, 15
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в	1
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в	1
Винкристин	1,4 мг/м ² (макс. 2,0 мг всего) в/в	1
Преднизон/Преднизолон	100 мг/день п/о	1-5

в/в=внутривенно, п/о=перорально

Группа В: тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР

Исследуемое лечение, состоящее из тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР, будет вводиться в виде 21-дневных циклов в течение 6 циклов, как показано в таблице 3.

Таблица 3

Препарат	Доза	Дни дозирования (21-дн. цикл)
Тафасимаб	12 мг/кг в/в	1, 8, 15
Леналидомид*	25 мг/день п/о	1-10
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в	1
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в	1
Винкристин	1,4 мг/м ² (макс. 2,0 мг всего) в/в	1
Преднизон/Преднизолон	100 мг/день п/о	1-5

в/в=внутривенно, п/о=перорально

***Леналидомид:** пациент будет самостоятельно принимать исходную дозу 25 мг леналидомида перорально ежедневно в дни **1-10 каждого 21-дневного цикла**. Изменение дозы в связи с токсичностью допускается с шагом в 5 мг. Минимальная доза леналидомида составляет 10 мг в дни 1-10. См. раздел 3.5 для получения рекомендаций по снижению дозы леналидомида.

3.2 Исследуемое лекарственное (-ые) средство (-а)

Тафасимаб

Дозированная форма тафаситамаба, упаковка, хранение и получение

Лекарственный препарат (ЛП) тафаситамаб представляет собой лиофилизат желтоватого цвета, поставляемый в одноразовых стеклянных флаконах объемом 20 мл. Каждый флакон содержит 200 мг тафаситамаба для восстановления в 5 мл воды для инъекций (WFI). Восстановление дает раствор 40 мг/мл тафаситамаба в 25 мМ цитрате натрия, 200 мМ трегалозе и 0,02% (мас./об.) полисорбата 20 при pH 6,0. Каждый флакон препарата предназначен для доставки 200 мг тафаситамаба в 5 мл восстановленного раствора. Раствор после восстановления является бесцветным или слегка желтоватым и по

существу не содержит посторонних частиц; он может содержать несколько белых или беловатых частиц, являющихся частью препарата.

Для введения тафаситамаб будет разводиться в имеющемся в продаже контейнере для инфузий объемом 250 мл с помощью 0,9% (мас./об.) раствора хлорида натрия для инъекций.

Отдельную инфузию тафаситамаба будут готовить в асептических условиях и вводить в центре проведения исследования. Как правило, флакон тафаситамаба используется как можно быстрее после восстановления с помощью WFI. После разведения для инфузии введение тафаситамаба необходимо проводить как можно быстрее.

Введение тафаситамаба

Тафаситамаб будут вводить в/в в дозе 12 мг/кг массы тела в течение 6 циклов. Каждый 21-дневный цикл (циклы 1-6) будет состоять из инфузий тафаситамаба в день 1, день 8 и день 15, т. е. каждый пациент получит максимум 18 инфузий тафаситамаба в течение 6 циклов.

Для первой инфузии скорость в/в инфузии должна составлять 70 мл/ч в течение первых 30 минут, а затем увеличивается до 125 мл/ч; общая продолжительность инфузии составит приблизительно 2,5 часа.

Все последующие инфузии тафаситамаба будут вводить в/в с постоянной скоростью приблизительно 125 мл/ч в течение примерно 2-часового периода.

Графики эскалации скорости инфузии в данном протоколе являются рекомендациями. При необходимости исследователь должен использовать клиническое суждение для оптимизации безопасности пациента путем более медленного введения инфузии.

Леналидомид

Введение леналидомида

Пациент будет самостоятельно принимать исходную дозу 25 мг леналидомида перорально ежедневно в дни **1-10 каждого 21-дневного цикла**. Доза леналидомида может снижаться в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе 3.4.

R-CHOP

Введение R-CHOP

Ритуксимаб рекомендуется вводить приблизительно через 30 минут после инфузии тафаситамаба, после чего проводится химиотерапия CHOP, которая проводится приблизительно через 30 минут после окончания инфузии ритуксимаба.

Примечание: доза стероидов в день 1, являющаяся частью CHOP (100 мг преднизона или преднизолона или эквивалент, в/в или п/о), могут использовать в качестве дополнительного компонента премедикации перед инфузией тафаситамаба.

3.3 Соблюдение режима лечения и отчетность по препарату

Дозировка тафаситамаба будет считаться соответствующей, если введенная доза тафаситамаба составляет от $\geq 80\%$ до $\leq 120\%$ от назначенной дозировки за одну инфузию.

Леналидомид необходимо раздавать в начале каждого нового цикла лечения для лечения в дни D1-10. Пациент будет считаться соответствующим протоколу, если

запланированная вводимая доза леналидомида составляет от $\geq 80\%$ до 100% от назначенной дозировки.

3.4 Рекомендуемые изменения дозы, перерывы и прекращение приема препарата.

Руководящие принципы

Леналидомид можно вводить только в дни с 1 по 10 каждого цикла, и его нельзя вводить после этого периода.

Дозу леналидомида можно последовательно снижать уровень за уровнем, начиная с исходной дозы 25 мг в день. Это описано ниже в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по изменению дозы леналидомида

Исходная доза	25 мг ежедневно в дни 1-10 каждого 21-дневного цикла
Уровень дозы -1	20 мг ежедневно в дни 1-10 каждого 21-дневного цикла
Уровень дозы -2	15 мг ежедневно в дни 1-10 каждого 21-дневного цикла
Уровень дозы -3	10 мг ежедневно в дни 1-10 каждого 21-дневного цикла

Прием леналидомида могут прерывать (до 3 дней) в течение 10-дневного периода дозирования и могут возобновлять в течение этого периода в той же дозе или на уровне дозы -1, но не могут продлевать после дня 10 этого цикла. Если дозирование леналидомида было прервано во время предыдущего цикла и возобновлено со снижением дозы на один уровень без необходимости прерывания на оставшуюся часть цикла, то снижение дозы начинается в день 1 следующего цикла. От одного цикла к следующему будет не более одного снижения дозы. После того, как доза леналидомида для пациента была снижена, не разрешается повторная эскалация дозы.

Пациенты, которые не переносят уровень дозы -3, должны прекратить лечение леналидомидом в группе В, но должны продолжать терапию тафаситамабом плюс R-CHOP в течение общей продолжительности шести циклов, если возможно.

Критерии начала следующего цикла лечения (день 1 из цикла 2-6)

Следующий цикл лечения может начаться в запланированный день 1, если соблюдены следующие критерии:

Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1000/\text{мм}^3$ (если нейтропения не вызвана инфильтрацией костного мозга)

Тромбоциты $\geq 75\ 000/\text{мм}^3$ (если тромбоцитопения не вызвана инфильтрацией костного мозга)

Все другие виды токсичности проявились до ≤ 2 степени

В случае перекрытия токсических эффектов следует убедиться, что для исследуемых препаратов (леналидомид, тафаситамаб) уменьшено, прервано или прекращено любое снижение дозирования R-CHOP.

Если вышеупомянутые критерии не выполняются в день 1 запланированного нового цикла, не следует начинать следующий цикл. Повторный осмотр пациента будет проведен в течение 7 дней. Если вышеупомянутые критерии выполняются в любое время в течение 7 дней, можно начинать следующий цикл лечения.

Если вышеупомянутые критерии все еще не соблюдаются после 7 дней откладывания, не следует начинать следующий цикл. Повторный осмотр пациента будет проведен в течение 7 дней (или раньше). Если вышеупомянутые критерии выполняются в любое время в течение 7 дней, можно начинать следующий цикл лечения.

Для пациентов группы В доза леналидомида должна быть снижена до следующего более низкого уровня. Если леналидомид уже находился на самом низком уровне дозы, лечение леналидомидом должно быть навсегда прекращено.

Если вышеупомянутые критерии все еще не соблюдаются после 14 дней откладывания, не следует начинать следующий цикл. Полный анализ крови следует повторять с частотой, которую исследователь сочтет целесообразной. Если вышеупомянутые критерии удовлетворяются в группе В, леналидомид необходимо навсегда отменить, а прием тафаситамаба следует прервать в этом цикле лечения, при этом может быть возобновлено лечение R-СНОР. В группе А лечение тафаситамабом должно быть прервано, а лечение R-СНОР - возобновлено.

3.5 Сопутствующая лекарственная терапия

Премедикация для инфузий тафаситамаба

Инфузии тафаситамаба следует вводить пациентам после премедикации с пероральным приемом ацетаминофена (например, 650-1000 мг), антигистаминного препарата, такого как дифенгидрамина гидрохлорид (50-100 мг) и глюкокортикостероидов (например, 100 мг преднизона или преднизолона в/в или эквивалентное количество) за 30-60 минут до начала каждой инфузии (если нет противопоказаний). Примечание: доза стероидов в день 1, являющаяся частью СНОР (100 мг преднизона или преднизолона или эквивалент, в/в или п/о), могут использовать в качестве дополнительного компонента премедикации перед инфузией тафаситамаба. Для первого цикла нужна премедикация. Для пациентов, у которых в течение первого цикла не выявили $IRR \geq 2$ степени/ $CRS \geq 1$ степени на тафаситамаб, премедикация при последующих инфузиях антитела будет необязательной по усмотрению исследователя. В противном случае премедикацию следует продолжать для последующих введений.

Предварительная фаза приема стероидов

У пациентов, которым срочно требуется предварительная фаза приема стероидов перед началом терапии, допускается применение перорального преднизона 25-100 мг/сут или эквивалентного препарата в течение 7 дней после завершения скрининговых исследований опухоли (визуализация, образцы крови).

В исключительных случаях и по усмотрению исследователя предварительная фаза приема стероидов может быть начата до получения данных ПЭТ.

4. ПРОЦЕДУРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

4.1 Демографические данные/соответствующая история болезни и текущее состояние здоровья/стадия исходного уровня и прогностическая классификация

Демографические переменные, которые будут регистрироваться, включают возраст, пол, расовую/этническую принадлежность.

Во время подписания ICF следует зафиксировать соответствующую историю болезни и текущее состояние здоровья. История болезни DLBCL должна быть подробно задокументирована, включая все симптомы на момент скрининга. Кроме того, обследования, приведшие к диагнозу DLBCL, должны быть задокументированы в исходных документах пациента. Они могут включать, например, результаты лабораторных исследований, результаты визуализации или клинические симптомы, связанные с DLBCL. Оценка лимфомы должна включать определение стадии заболевания. Для того чтобы отразить состояние пациента на момент скрининга, будет документироваться стандартная система определения стадии заболевания по Ann Arbor, используемая для DLBCL, отражающая количество участков поражения и их связь с диафрагмой, наличие В-симптомов и экстранодального заболевания (приложение В). Кроме того, будет регистрироваться оценка риска заболевания в соответствии с IPI (приложение С) и состояние пациента в соответствии с критериями функционального статуса по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (см. приложение А).

Скрининг на поражение лимфомой ЦНС не является обязательным. Люмбальная пункция с оценкой спинномозговой жидкости (цитология, проточная цитометрия) и/или КТ/МРТ головы рекомендуется пациентам с высоким риском заболевания для исключения поражения лимфомой ЦНС.

4.2 Оценка костного мозга

Согласно критериям Lugano (Cheson, 2014) аспирация и биопсия костного мозга не обязательна у пациентов, которым проводится ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ. Однако оценка костного мозга может проводиться по усмотрению исследователя. Данные такого обследования будут собраны в eCRF.

4.3 Оценка радиографической визуализацией

Для оценки опухоли перед лечением необходимо сканирование КТ (с контрастом, если нет противопоказаний), охватывающее по меньшей мере шею, грудную клетку, брюшную полость, таз и любые другие участки заболевания, а также сканирования ПЭТ. Применение хронологических снимков ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ в течение максимум 21 дня до подписания ICF разрешается при условии, что они приемлемого качества и охватывают вышеупомянутые анатомические области. В исходные документы будет вноситься информация об экстранодальном поражении (например, поражение желудка или кожи).

В ходе исследования будут проводиться оценки ответов, охватывающие вышеупомянутые анатомические области, как при скрининге, если не будет сочтено необходимым охватить дополнительные участки.

КТ/МРТ в середине лечения должна проводиться в день D18 +/- 3 дня цикла 3, т. е. до окончания цикла 3; ПЭТ/КТ (или ПЭТ/МРТ) в середине лечения является необязательной и должна проводиться в соответствии с местными рекомендациями.

Через 4-8 недель после последнего исследуемого лечебного воздействия следует провести ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ окончания лечения.

В период последующего наблюдения сканирования КТ должны проводиться

примерно каждые 6 месяцев.

Если диагноз прогрессирования/рецидива заболевания поставлен исключительно на основании клинических симптомов, необходимо провести сканирование КТ с в/в контрастированием (или МРТ, если в/в контрастирование противопоказано) или требуется ПЭТ/КТ (или ПЭТ/МРТ) в течение 4 недель после постановки диагноза прогрессирования/рецидива заболевания на основании симптомов. Если такая визуализация была проведена, ее не нужно повторять на визите досрочного прекращения лечения.

ПРИМЕЧАНИЕ: могут использоваться гибридные сканеры ПЭТ/КТ для получения необходимых КТ изображений только в том случае, если КТ, полученная сканером, имеет диагностическое качество.

При использовании гибридного аппарата для проведения ПЭТ и КТ, ПЭТ следует перед КТ с в/в контрастированием, чтобы не исказить результаты ПЭТ.

Если используются независимые сканеры КТ и ПЭТ, и пациент проходит оба сканирования в один день, ПЭТ должна выполняться до КТ с в/в контрастированием. Оценка результатов ПЭТ основана на классификации Lugano (Cheson, 2014; см. приложение D)).

Измерения поражений и другие параметры, имеющие значение для оценки ответа на основе классификации Lugano (Cheson, 2014; см. приложение D), будут собраны в eCRF.

5.0 ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА, БЕЗОПАСНОСТЬ И ДРУГИЕ ПЕРЕМЕННЫЕ

5.1 Оценки эффективности

Оценки эффективности будут выполняться в соответствии с пересмотренными критериями ответа при злокачественной лимфоме на основании рекомендаций классификации Lugano (по данным Cheson, 2014) и будут основаны на оценке исследователя (приложение D).

Эффективность будут оценивать по показателям ORR, DoR, PFS, EFS, OS, TTP и TTNT (определение конечных критериев оценки эффективности см. в разделе 6.9 и разделе 6.10).

Визуализированная оценка эффективности/ответа болезни будет регистрироваться в конце цикла 3 и после окончания лечения (6±2 недели после дня 21 последнего цикла лечения, начатого пациентом), а также приблизительно каждые 6 месяцев в течение периода последующего наблюдения (FU).

5.2 Оценка безопасности

Оценка безопасности и гематологические лабораторные исследования на местном уровне

О любых аномальных лабораторных результатах, которые представляют собой НЯ, следует сообщать как о таковых и отслеживать их до тех пор, пока не станет известен исход. Могут также назначать дополнительные диагностические исследования для определения более точного диагноза патологического состояния пациента (например, назначение дифференциального подсчета лейкоцитов (WBC) для определения высокого или

низкого уровня лейкоцитов, или назначение определения индекса эритроцитов (RBC) для облегчения определения низкого гематокрита).

Определение нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес

НЯ определяют как любое нежелательное медицинское происшествие у пациента, которому вводят фармацевтический препарат, и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением.

Таким образом, НЯ может быть любым неблагоприятным и непреднамеренным признаком (включая аномальный результат лабораторных исследований), симптомом или заболеванием, находящимся во временной связи с применением исследуемого препарата, независимо от того, считается ли связанным с исследуемым препаратом или нет.

НЯ включают любое клинически значимое ухудшение состояния здоровья пациента после подписания ICF. Кроме того, определение НЯ охватывает увеличение частоты или интенсивности ранее существовавшего события, или же состояния и события, возникающие в результате процедур, предусмотренных протоколом (например, инвазивных процедур).

Оценивание НЯ для определения следующего:

Связь с исследуемым препаратом или R-СНОР (подозревается/не подозревается)

Продолжительность (дата начала и окончания, и если продолжается, то по окончании исследования)

Интенсивность: интенсивность всех НЯ будет оцениваться как легкая, умеренная или тяжелая с использованием следующих определений:

легкая: переносимая

умеренная: мешает нормальной деятельности

тяжелая: приводит к недееспособности (приводит к невозможности выполнять обычную деятельность или работу)

Тяжесть, т. е. степень токсичности: определяется в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0, с использованием следующих определений:

1 степень: легкая; бессимптомная или с легкими симптомами; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано

2 степень: умеренная; минимальное, местное или показано неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту производительной деятельности повседневной жизни (относится к приготовлению пищи, покупке продуктов или одежды, пользованию телефоном, распоряжению деньгами и т. д.).

3 степень: тяжелая или значительная с медицинской точки зрения, но не прямо угрожающая жизни; показана госпитализация или продление госпитализации; инвалидность; ограничение повседневной жизнедеятельности по уходу за собой

4 степень: опасные для жизни последствия; срочное вмешательство показано

5 степень: смерть, связанная с НЯ

Исход

Для получения окончательного исхода все несерьезные НЯ должны быть дополнительно отслежены. Исход «неизвестный» не считается приемлемым окончательным исходом. Исход «еще не установлен» является приемлемым окончательным исходом для несерьезных НЯ в конце участия пациента в данном исследовании. Все СНЯ должны отслеживаться для получения окончательного исхода до установления или, если установление становится маловероятным, до стабилизации состояния или смерти.

Принятые меры (никаких мер не принято; временно прерван прием исследуемого препарата или R-СНОР; навсегда прекращен прием исследуемого препарата или R-СНОР из-за данного НЯ; предложен прием лекарств; дана нелекарственная терапия; проведена госпитализация/длительная госпитализация)

Серьезность: **СНЯ** определяется как серьезное, если оно:

приводит к смерти

является угрозой для жизни,

требует госпитализации в стационар или продления существующей госпитализации (госпитализация означает, что пациент находился в стационаре по меньшей мере одну ночь) **без госпитализации с целями:**

обычное лечение или мониторинг по изучаемому показанию, не связанное с ухудшением симптомов, связанных с DLBCL

избирательное или запланированное лечение ранее существовавшего патологического состояния, которое не связано с DLBCL и не ухудшилось с момента подписания информированного согласия

социальная причина и уход на перерыв при отсутствии любого ухудшения общего состояния пациента

приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности, либо инвалидности

представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения

является медицински значимым, т. е. определяется как событие, которое ставит пациента под угрозу или может потребовать медицинского вмешательства для предотвращения одного из перечисленных ранее исходов.

Термин «угрожающее жизни» относится к событию, при котором пациент, с точки зрения наблюдающего исследователя, подвергался риску гибели в момент данного события, что не касается события, которое гипотетически могло бы привести к смерти, если бы оно было более тяжелым. Необходимо использовать суждение с медицинской точки зрения при принятии решения о серьезности НЯ в других ситуациях: серьезными также следует считать важные нежелательные явления, которые не представляют непосредственной угрозы для жизни или не приводят к смерти или госпитализации, но могут поставить под угрозу здоровье пациента или могут потребовать вмешательства для предотвращения одного из других исходов, приведенных в определениях.

НЯ, представляющие особый интерес (НЯОИ) для приема тафаситамаба, являются: TLS, IRR и аллергические реакции на исследуемый препарат ≥ 3 степени,

синдром высвобождения цитокинов, вторые первичные злокачественные опухоли, реактивация гепатита В, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (PML).

НЯ, представляющие особый интерес (НЯОИ) для леналидомида: вторичные первичные злокачественные новообразования.

В отличие от обычных оценок безопасности, СНЯ и НЯОИ отслеживаются постоянно и имеют особые требования к отчетности.

6. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

6.1 Показатели общей статистики

Таблицы сводных данных статистики, графические презентации и статистический анализ будут проводиться с использованием программного обеспечения SAS[®] версии 9.3 или выше.

Краткие сведения по непрерывным количественным переменным будут включать количество пациентов (N) (с отсутствующими показателями/достоверными случаями), среднее значение, стандартное отклонение, минимум, 25-й квартиль, медиану, 75-й квартиль и максимум, за исключением показателей ФК, для которых могут использоваться дополнительные статистические данные.

Краткие сведения по категориальным, качественным переменным будет включать частоту и процент пациентов/записей в конкретной категории.

Определение исходного значения: последнее наблюдение до введения препарата будет использоваться в качестве исходного значения для расчета изменений после введения препарата по сравнению с исходным уровнем.

Все данные, полученные через eCRF и внесенные в базу данных, будут представлены в отдельных списках данных с указанием индивидуальных показателей пациента. План статистического анализа (SAP) с подробным описанием процедур статистического анализа будет завершен до первого визита первого пациента.

Планирование и отчетность статистического анализа будут осуществляться в соответствии с СОПами спонсора, регулирующими клинические испытания.

Спонсор и/или назначенный CRO проведут анализ данных. Любой анализ данных, проведенный исследователем независимо, должен быть представлен спонсору до его публикации или презентации.

Планируется, что данные из центров, участвующих в этом протоколе, будут объединены, так что для анализа будет доступно достаточное количество пациентов.

6.2 Сроки проведения анализа

Анализ вводной фазы изучения безопасности:

Профили пациентов и списки нежелательных явлений будут предоставлены в случае проведения обзора данных по безопасности.

Анализ основного завершения

Первичный анализ завершения будет проводиться на основе среза данных через 30 дней после того, как все пациенты выполнят визит окончания лечения (EOT).

Первичные и ключевые вторичные цели будут проанализированы в момент

первичного завершения. Подробности будут представлены в SAP.

Итоговый анализ

После того как последний пациент завершит последний визит, будет проведен окончательный анализ.

Во время проведения окончательного анализа выполненные в ходе первичного анализа после завершения анализа будут повторены с использованием обновленных данных в дополнение к выполнению Вторичных и исследовательских целей.

6.3 Популяция для анализа

Пациенты, прошедшие скрининг, но так и не начавшие исследуемое лечение, будут включены в список. Неудачи скрининга не будут включены ни в одну из сводных таблиц (за исключением таблицы диспозиции пациентов).

Полная анализируемая выборка (FAS)

Все пациенты, которые рандомизированы в любую исследуемую группу, будут включены в FAS. Анализ эффективности будет проведен на данных FAS. Пациенты будут проанализированы в соответствии исследуемым лечением, в которое они были рандомизированы.

Выборка изучения безопасности (SAF)

Все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата (тафаситамаб или тафаситамаб плюс леналидомид). Анализы изучения безопасности будут проводиться на SAF.

Пациенты будут анализироваться в соответствии с фактически полученным ими исследуемым лечением, которое определяется как лечение, полученное пациентом в первый день исследуемого лечения.

По протокольной выборке (PPS)

Пациенты, включенные в FAS, без каких-либо важных отклонений в протоколе, которые могли бы повлиять на конечные критерии оценки эффективности.

Все отклонения от протокола или условия, ведущие к исключению из PPS, будут подробно описаны в плане обработки данных и плане статистического анализа. Анализ чувствительности для конечных критериев оценки эффективности может быть проведен с использованием PPS.

6.4 Распределение пациентов, демография и характеристики исходного уровня

В таблице будет представлена следующая информация:

Количество пациентов, включенное в каждую анализируемую выборку.

Количество пациентов, прошедших скрининг, рандомизированных, получивших по меньшей мере одну дозу испытываемого лечения, прекративших лечение в течение первого цикла из 21 дня, прекративших лечение в течение 6 циклов лечения, преждевременно прекративших испытание, завершивших полное последующее наблюдение и выполнивших запланированный последний визит. Будут указаны причины окончания лечения и окончания исследования.

Количество пациентов, прекративших участие в исследовании и причина

прекращения участия.

Демографическая информация будет обобщена с использованием описательной статистики FAS. Данные по полу и расе/этническому происхождению будут обобщены в виде подсчетов и процентов.

История болезни будет обобщена в виде подсчетов и процентов с использованием классификации систем органов MedDRA (SOC) и предпочтительных терминов. Сопутствующие медицинские препараты будут регистрироваться и кодироваться с использованием расширенного словаря лекарственных средств ВОЗ и группироваться по анатомо-терапевтическим химическим (АТХ) классам. Таблицы с подсчетами/процентами покажут количество использованных медицинских препаратов/процент в каждом классе.

Следующие характеристики исходного уровня и история болезни, связанная с DLBCL, будут обобщены для отображения следующего

продолжительность заболевания с момента первоначального диагноза

PI

Стадии по Ann Arbor

Массированные и немассированные заболевания

СОО (из местной лаборатории, если имеется, и какой анализ использовался, например определение профиля экспрессии генов или ИГХ)

В-симптомы

Экстранодальное поражение, да или нет

Количество участков экстранодального поражения

Поражение костного мозга по данным ПЭТ, да или нет

Поражение костного мозга по данным биопсии, да, нет, не доступно

ЛДГ выше верхней границы нормы, да или нет

Подробности будут представлены в плане статистического анализа.

6.5 Типы лечения (исследуемое лечение, сопутствующие терапии, соблюдение режима лечения)

Исследуемое лечение

Продолжительность исследуемого лечения и кумулятивная доза будут обобщены по группам лечения. Количество пациентов с изменениями/прерываниями дозы будет представлено по группам лечения вместе с причинами изменения/прерывания дозы. Для таблиц и списков будет использоваться выборка для изучения безопасности.

Предварительная и сопутствующая терапии

Кортикостероиды, введенные/принятые в течение трех недель до подписания ICF, а также сопутствующие медицинские препараты и значимые немедикаментозные способы лечения, принимаемые одновременно с исследуемым лечением, будут перечислены и обобщены по анатомо-терапевтической химической классификационной системе (АТХ), предпочтительному термину и группе лечения. Эти краткие сведения будут включать медицинские препараты, прием которых начался в начале или после начала исследуемого лечения, или медицинские препараты, прием которых начался до начала исследуемого

лечения и продолжается после начала исследуемого лечения.

Выборка изучения безопасности будет использоваться для всех вышеупомянутых таблиц и списков приема сопутствующих медицинских препаратов.

6.6 Определение размера выборки

Поскольку это исследование фазы Ib, проводимое главным образом для изучения конечных критериев оценки безопасности, не было установлено формальной статистической гипотезы для расчета размера выборки в данном испытании.

При размере выборки по 12 пациентов в каждой группе вероятность наблюдения 4 или более пациентов с неприемлемой токсичностью составляет 60%, если базовая частота возникновения для этих проявлений токсичности составляет 33%.

При размере выборки по 30 пациентов в каждой группе вероятность наблюдения 10 или более пациентов с неприемлемой токсичностью составляет 55%, если базовая частота возникновения для этих проявлений токсичности составляет 33%.

6.7 Анализ первичных целей

Первичной целью данного испытания является оценка безопасности и переносимости тафаситамаба в дополнение к R-CHOP и тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP у пациентов с впервые диагностированной DLBCL. Для оценки безопасности и переносимости будут определены частота и тяжесть гематологических и негематологических НЯ, включая клинически значимые аномалии лабораторных анализов. НЯ будут классифицированы по степени серьезности, интенсивности, токсичности, связи с исследуемым лечением, исходу и предпринятым действиям. Отчеты по НЯ будут оцениваться в соответствии с общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI), версия 5.0.

6.8 Анализ ключевых вторичных целей

Оценка эффективности тафаситамаба в дополнение к R-CHOP и тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP с точки зрения ORR и частоты ПЭТ-отрицательных CR в конце лечения.

Частота объективных ответов на завершение лечения

ORR определяется как доля пациентов с CR или PR на основании ответа, достигнутого в конце лечения (сканирования опухоли проводили до 56 дня после последней даты приема исследуемого препарата).

Частота ORR вместе с 95% ДИ точности (с использованием точного метода Клоппера-Пирсона) будет представлена для обеих групп лечения.

По группам лечения будут представлены количество и процент пациентов с CR и количество пациентов с PR.

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных полных ответов в конце лечения.

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR определяется как доля пациентов, достигших метаболических ПЭТ-отрицательных CR на основе результатов ПЭТ/КТ, выполненных через 6 ± 2 недели после окончания лечения.

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR вместе с 95% ДИ точности (с

использованием точного метода Клоппера-Пирсона) будет представлена для обеих групп лечения.

6.9 Анализ вторичных целей

Более подробная информация о последующих анализах будет указана в SAP.

Анализ долгосрочных данных по безопасности

Частота возникновения и тяжесть НЯ будут представлены для пациентов в период последующего наблюдения, начиная с 31^{-го} дня после окончания лечения до визита окончания исследования.

Конечные критерии оценки эффективности

Оценка эффективности (на основании критериев Lugano 2014) тафаситамаба в дополнение к R-СНОР и тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР в отношении следующих конечных критериев оценки:

Наилучшая ORR до окончания исследования

Наилучшая ORR определяется как доля пациентов с CR или PR на основании ответа, достигнутого до окончания исследования.

Наилучшая ORR вместе с 95% ДИ точности (с использованием точного метода Клоппера-Пирсона) будет представлена для обеих групп лечения.

По группам лечения будут представлены количество и процент пациентов с CR и количество пациентов с PR.

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных полных ответов в конце лечения

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR определяется как доля пациентов, достигших метаболических ПЭТ-отрицательных CR на основе результатов ПЭТ/КТ, выполненных до окончания исследования.

Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR вместе с 95% ДИ точности (с использованием точного метода Клоппера-Пирсона) будет представлена для обеих групп лечения.

Выживаемость без прогрессирования (PFS) через 12 месяцев и 24 месяца

Оценки опухоли будут проводиться местными радиологами с использованием критериев Lugano 2014 (Cheson, 2014).

PFS определяется как период времени от даты рандомизации до даты первого радиологически или гистологически/цитологически задокументированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. Если у пациента не было прогрессирования, или он умер на дату среза данных анализа, или при получении ним дальнейшей противоопухолевой терапии, PFS будет цензурирована по дате последней адекватной оценки опухоли до более ранней из даты среза данных или начала дальнейшей противоопухолевой терапии.

Для оценки распределения PFS будут использоваться графики Каплана - Майера. Для каждой группы лечения будут обобщены вероятности PFS через 12 и 24 месяца, а также связанные с ними 95% ДИ.

Бессобытийная выживаемость (EFS) через 12 месяцев и 24 месяца

EFS определяется как период времени от даты рандомизации до даты первого радиологически задокументированного прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, или начала нового антилимфомного лечения. Если у пациента не было прогрессирования, не умер или не начал новое антилимфомное лечение на дату среза данных анализа, EFS будет цензурироваться по дате последнего контакта.

Для оценки распределения EFS будут использоваться графики Каплана - Майера. Для каждой группы лечения будут обобщены вероятности EFS через 12 и 24 месяца, а также связанные с ними 95% ДИ.

Время до следующего антилимфомного лечения (TTNT)

Время до следующего антилимфомного лечения (TTNT) определяется как период времени от даты рандомизации до даты введения следующего антилимфомного лечения или смерти по любой причине. Если пациент не получил следующего антилимфомного лечения или не умер до даты среза данных анализа, он будет цензурирован по дате последнего контакта.

Для оценки распределения TTNT будут использоваться графики Каплана - Майера. Для каждой группы лечения будут обобщены вероятности TTNT через 12 и 24 месяца, а также связанные с ними 95% ДИ.

Общая выживаемость через 12 месяцев и 24 месяца

Общая выживаемость (OS) определяется как период времени от рандомизации до смерти по какой-либо причине и документируется по дате смерти.

Для оценки распределения OS будут использоваться графики Каплана - Майера. Для каждой группы лечения будут обобщены вероятности OS через 12 и 24 месяца, а также связанные с ними 95% ДИ.

6.10 Анализ изучаемых целей

Следующие конечные критерии оценки эффективности:

ORR и

PFS

будет оцениваться в обеих группах лечения на основе следующих биомаркеров:

Клетки происхождения

Число NK-клеток в опухолевой ткани

Сигнатура экспрессии генов NK-клеток в опухолевой ткани

Число макрофагов в опухолевой ткани

Сигнатура экспрессии генов макрофагов в опухолевой ткани

Количественная и полуколичественная экспрессия CD19 на опухолевых клетках (в диагностических биоптатах и при прогрессировании/рецидиве)

Количественная и полуколичественная экспрессия CD20 на опухолевых клетках (в диагностических биоптатах и при прогрессировании/рецидиве)

6.11 Анализ безопасности

Первичной целью и одной из вторичных целей данного исследования является оценка безопасности и переносимости тафаситамаба в дополнение к R-CHOP и

тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP у взрослых пациентов с впервые диагностированной DLBCL.

Все анализы изучения безопасности будут представлены по группам лечения и в целом.

Первичный конечный критерий оценки:

Частота возникновения и тяжесть НЯВЛ.

Неблагоприятные явления, вызванные лечением (НЯВЛ), представляют собой неблагоприятные события, которые начинаются после приема первой дозы исследуемого лечения до 30 дней после дня 21 последнего цикла лечения, начатого пациентом.

Вторичный конечный критерий оценки:

Частота возникновения и тяжесть НЯ будут представлены для пациентов в исследовании, начиная с 31^{-го} дня после окончания лечения до визита окончания исследования.

Примечание: на момент проведения первичного анализа завершения исследования будут перечислены все собранные НЯ, не вызванные лечением (НЯ до введения первой дозы исследуемого препарата и после 30 дней от окончания лечения).

Нежелательные явления

Все нежелательные явления, начавшиеся после приема первой дозы исследуемого лечения до 30 дней после дня 21 последнего цикла лечения, начатого пациентом, будут рассматриваться как вызванные лечением нежелательные явления (НЯВЛ). Неблагоприятные события, начавшиеся во время данного исследования, но до момента получения первой дозы исследуемого лечения (например, период скрининга), будут классифицироваться как не вызванные лечением неблагоприятные события и будут включены в списки неблагоприятных событий, но не будут обобщаться.

НЯВЛ будут кодироваться в соответствии с MedDRA SOC и предпочтительными терминами. Частота возникновения и частота встречаемости всех НЯ будут обобщаться по SOC, предпочтительные термины, взаимосвязь с лечением, тяжесть и серьезность.

Будет представлена сводная таблица НЯ, демонстрирующая количество событий, количество субъектов и процент субъектов в каждой группе, а также общее количество, включая:

Нежелательные явления, вызванные лечением (НЯВЛ)

НЯВЛ по максимальной тяжести

СНЯ

НЯВЛ, связанные с лекарственными препаратами

НЯВЛ, связанные с лекарственными препаратами, по каждой степени тяжести/токсичности

НЯВЛ, которые привели к прекращению лечения

IRR по степени

Нежелательные явления, представляющие особый интерес, в этом исследовании такие:

Реакции, связанные с инфузией, ≥ 3 степени

Синдром высвобождения цитокинов

Аллергические реакции на тафаситамаб ≥ 3 степени

Вторичные первичные злокачественные новообразования

PML

Реактивация гепатита В

TLS

Спонсор опишет НЯОИ в дополнение к сообщаемым как СНЯ. Представление НЯОИ в таблицах будет аналогично НЯВЛ.

Спонсор при необходимости обсудит другие значимые НЯ, например аномалии лабораторных анализов, которые квалифицируются как НЯ (кроме тех, которые соответствуют определению серьезных), и любые события, которые привели к вмешательству (включая преждевременное прекращение IMP, увеличение интервала между дозами или значимую дополнительную сопутствующую терапию), в дополнение к сообщаемым как СНЯ.

В дополнение к оценке исследователем нормальности или отклонения спонсор будет по сути оценивать каждый результат клинического лабораторного анализа, результат жизненно важных показателей и результат ЭКГ на предмет отражения им *нового отклонения*, а для числовых данных - отражение ими *значимого ухудшение* по сравнению с исходным уровнем, или *выходящий за допустимые пределы результат*, или *экстремальное значение*. Эти термины определены для результатов клинических лабораторных анализов, результатов жизненно важных показателей и результатов ЭКГ следующим образом:

Новым отклонением считается любой аномальный результат после результата исходного уровня для пациента, у которого исходный уровень был в пределах нормы.

Значительным ухудшением считается любой числовой результат клинического лабораторного анализа, результат жизненно важных показателей или измерение интервала ЭКГ, который представляет собой изменение по сравнению с исходным уровнем равное или более 25% от значения исходного уровня в направлении за пределы нормы (т. е. в направлении, которое является клинически значимым).

Выходящим за пределы нормы результатом для любого числового результата лабораторного анализа, результата жизненно важных показателей или измерения интервала ЭКГ будет любое изменение после введения препарата по сравнению с исходным уровнем, которое соответствует любому из следующих критериев:

<25 -й перцентиль - $1,5 * ($ межквартильный диапазон) ИЛИ

>75 -й перцентиль $+1,5 * ($ межквартильный диапазон).

Экстремальным значением для любого числового результата лабораторного анализа, результата жизненно важных показателей или измерения интервала ЭКГ будет любое изменение после введения препарата по сравнению с исходным уровнем, которое соответствует любому из следующих критериев:

<25-й перцентиль - 3 * (межквартильный диапазон) ИЛИ
>75-й перцентиль+3 * (межквартильный диапазон).

7. Предварительные данные

Восемьдесят два пациента прошли скрининг и 66 подверглись рандомизации; 33 были распределены в группу А и 33 - в группу В. В таблице 5 представлены характеристики исходного уровня.

Таблица 5

		Группа А: тафаситамаб +R-СНОР (n=33)	Группа В: тафаситамаб +леналидом ид+R-СНОР (n=33)	Всего (N=66)
Возраст при скрининге (лет)	Медиана	66,0	64,0	64,5
	Мин., макс.	43, 86	20, 79	20, 86
Все категории при скрининге (лет), n (%)	<60	12 (36,4)	11 (33,3)	23 (34,8)
	≥60	21 (63,6)	22 (66,7)	43 (65,2)
Пол, n (%)	Мужчины	15 (45,5)	13 (39,4)	28 (42,4)
	Женщины	18 (54,5)	20 (60,6)	38 (57,6)
Предв. запланир. лучевая терапия при скрининге, n (%)	Да	4 (12,1)	4 (12,1)	8 (12,1)
	Нет	29 (87,9)	29 (87,9)	58 (87,9)
Предв. запланир. профилактика ЦНС в/в метотрексатом, n (%)	Да	6 (18,2)	8 (24,2)	14 (21,2)
	Нет	27 (81,8)	25 (75,8)	52 (78,8)

Предв. запланир. профилактика ЦНС интратекальной КТ, n (%)	Да	7 (21,2)	3 (9,1)	10 (15,2)
	Нет	26 (78,8)	30 (90,9)	56 (84,8)
Стадия заболевания по Ann Arbor, n (%)	Стадия I	2 (6,1)	1 (3,0)	3 (4,5)
	Стадия II	0	1 (3,0)	1 (1,5)
	Стадия III	6 (18,2)	7 (21,2)	13 (19,7)
	Стадия IV	24 (72,7)	24 (72,7)	48 (72,7)
	Пропущено	1 (3,0)	0	1 (1,5)
Оценка риска по IPI, n (%)	IPI 2	10 (30,3)	9 (27,3)	19 (28,8)
	IPI 3	14 (42,4)	15 (45,5)	29 (43,9)
	IPI 4	8 (24,2)	9 (27,3)	17 (25,8)
	IPI 5	0	0	0
	Пропущено	1 (3,0)	0	1 (1,5)
	Массивн. заболевание >10 см, n (%)	Имеется	15 (45,5)	15 (45,5)
Отсутствует		17 (51,5)	18 (54,5)	35 (53,0)
Пропущено		1 (3,0)	0	1 (1,5)
ECOG исходн. уровня, n (%)	ECOG 0	20 (60,6)	10 (30,3)	30 (45,5)
	ECOG 1	10 (30,3)	20 (60,6)	30 (45,5)
	ECOG 2	3 (9,1)	3 (9,1)	6 (9,1)

На момент получения среза данных два пациента в группе А прекратили лечение из-за нежелательных явлений, в то время как в группе В прекращения лечения не было. В следующей

таблице 6 показано состояние пациентов в испытании на момент получения среза данных.

Таблица 6

Циклы лечения	Количество пациентов, попавших в:	Группа А:	Группа В:	Всего (N=66), n (%)
		тафаситамаб+R-СНОР (n=33), n (%)	тафаситамаб+леналидомид+R-СНОР (n=33), n (%)	
Цикл 1		32* (97,0)	33 (100)	65 (98,5)
Цикл 2		29 (87,9)	30 (90,9)	59 (89,4)
Цикл 3		28 (84,8)	30 (90,9)	58 (87,9)
Цикл 4		23 (69,7)	23 (69,7)	46 (69,7)
Цикл 5		16 (48,5)	21 (63,6)	37 (56,1)
Цикл 6		13 (39,4)	14 (42,4)	27 (40,9)

В целом, 98,5% пациентов испытывали НЯВЛ; из них у 75,8% была 3 степень или выше. Серьезные НЯВЛ наблюдали всего у 29 пациентов (43,9%), 13 пациентов в группе А и 16 пациентов в группе В (39,4% против 48,5%). Не было выявлено никаких новых сигналов безопасности ни при применении тафаситамаба плюс R-СНОР, ни тафаситамаба плюс леналидомид плюс R-СНОР по сравнению с предыдущими исследованиями III фазы с R-СНОР, леналидомидом или R2-СНОР. В следующей таблице 7 приведено резюме по НЯВЛ.

Таблица 7

Общее резюме по степени токсичности	Пациенты с НЯВЛ и общее количество событий	Группа А:	Группа В:	Всего (N=66), n (%) [E]
		тафаситамаб+R-СНОР (n=33), n (%) [E]	тафаситамаб+леналидомид+R-СНОР (n=33), n (%) [E]	
		32* (97,0) [345]	33 (100) [443]	65 (98,5) [788]
1 степень		26 (78,8) [140]	27 (81,8) [161]	53 (80,3)

				[301]
2 степень	27 (81,8) [120]	28 (84,8) [135]	55 (83,3)	[255]
3 степень	21 (63,6) [48]	22 (66,7) [72]	43 (65,2)	[120]
4 степень	13 (39,4) [36]	19 (57,6) [75]	32 (48,5)	[111]
5 степень	1 (3,0) [1]	0	1 (1,5) [1]	
3 степень или выше	23 (69,7) [85]	27 (81,8) [147]	50 (75,8)	[232]
<hr/>				
Общее резюме серьезных НЯВЛ	Группа А: тафаситамаб+R-СНОР (n=33), n (%) [E]	Группа В: тафаситамаб+леналидомид+R-СНОР (n=33), n (%) [E]	Всего (N=66), n (%) [E]	n
Пациенты с серьезными НЯВЛ и общее количество событий	13 (39,4) [28]	16 (48,5) [27]	29 (43,9) [55]	

Наиболее частыми событиями по SOC были нарушения системы кроветворения и лимфатической системы, с которыми столкнулись 25 пациентов в каждой группе (75,8%). В группе В произошло больше событий, связанных с нарушением системы кроветворения и лимфатической системы, чем в группе А (163 против 94), с более высокой частотой, превышающей или равной 3 событиям (116 против 57 в группе В по сравнению с группой А). На Фигуре 2 представлено резюме.

Более высокая частота нарушений со стороны системы кроветворения и лимфатической системы в группе В была обусловлена более высокой частотой нейтропении и тромбоцитопении на фоне приема леналидомида, чем без него (десять пациентов (30,3) против трех пациентов (9,1%) имели тромбоцитопению). Из этих пациентов у восьми (24,2%) наблюдались события более высокой степени равной 3 или большей при приеме леналидомида по сравнению с двумя пациентами, не принимавшим его (6,1%). На Фигуре 3 представлены данные.

В группе А у трех пациентов (9,1%) наблюдалась фебрильная нейтропения по сравнению с четырьмя пациентами (12,1%) в группе В. Инфекционные события 3 степени или выше наблюдались у шести (18,2%) и семи (21,2%) пациентов в группе А и группе В соответственно. Один пациент умер из-за инфекции мочевыводящих путей в группе А. В таблице 8 представлена информация о нежелательных явлениях, представляющих интерес.

Таблица 8

	Любая степень	Группа А: тафаситамаб+R- СНОР (n=33), n (%) [E]	Группа В: тафаситамаб+ле налидомид+R- СНОР (n=33), n (%) [E]	Всего (N=66), n (%) [E]
Нейтропения	Любая степень	15 (45,5) [39]	19 (57,6) [64]	34 (51,5) [103]
	3 степень или выше	14 (42,4) [32]	19 (57,6) [52]	33 (50,0) [84]
	Любая степень	14 (42,4) [27]	10 (30,3) [22]	24 (36,4) [49]
Анемия	3 степень или выше	5 (15,2) [7]	6 (18,2) [10]	11 (16,7) [17]
	Любая степень	3 (9,1) [7]	10 (30,3) [29]	13 (19,7) [36]
Тромбоцитопения	3 степень или выше	2 (6,1) [3]	8 (24,2) [18]	10 (15,2) [21]
	Любая степень	1 (3,0) [1]	1 (3,0) [1]	2 (3,0) [2]
Эмболия легочной артерии	3 степень или выше	1 (3,0) [1]	1 (3,0) [1]	2 (3,0) [2]
	Любая степень	1 (3,0) [1]	1 (3,0) [1]	2 (3,0) [2]
Тромбоз глубокой вены	3 степень или выше	1 (3,0) [1]	1 (3,0) [1]	2 (3,0) [2]
	Любая степень	3 (9,1) [3]	4 (12,1) [5]	7 (10,6) [8]
Фебрильная нейтропения	3 степень или выше	3 (9,1) [3]	4 (12,1) [5]	7 (10,6) [8]
	Любая степень	7 (21,2) [8]	9 (27,3) [17]	16 (24,2) [25]
Диарея	3 степень или выше	1 (3,0) [1]	0	1 (1,5) [1]

Тошнота	Любая			12	(18,2)
	степень	8 (24,2) [10]	4 (12,1) [6]	[16]	
	3 степень или выше	1 (3,0) [1]	0	1 (1,5) [1]	
Инфекции	Любая			29	(43,9)
	степень			[40]	
	3 степень или выше	13 (39,4) [20]	16 (48,5) [20]	13	(19,7)
	Пневмония (любой степени)	0	2 (6,1) [2]	[15]	2 (3,0) [2]
Реакция, связанная инфузией (любом лечении)	Любая				
	с степень (при 3 степени или выше)	4 (12,1) [4]	4 (12,1) [6]	8 (12,1) [10]	
		0	1 (3,0) [1]	1 (1,5) [1]	

Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что R-CHOP можно безопасно комбинировать с тафаситамабом или тафаситамабом плюс леналидомид у пациентов с впервые диагностированной DLBCL, не проходившим лечение. Частота возникновения НЯВЛ была в целом сопоставима между двумя группами лечения, при этом не наблюдалось новых сигналов для безопасности по сравнению с теми, которые ожидалось при использовании R-CHOP отдельно или в комбинации с леналидомидом (R2-CHOP).

После трех циклов лечения для промежуточной оценки ответа были доступны 45 пациентов (68,2%). В целом, 41/45 пациентов (91,1%) имели объективный ответ по классификации Lugano 2014: 19/22 в группе А и 22/23 в группе В. При последующей оценке ответа среди 60 пациентов, которые завершили оценку опухоли после цикла 3, ORR составила 89,7% (группа А) и 93,5% (группа В).

Для 60 пациентов с оценкой опухоли на окончание лечения (ЕoT) в обеих группах ORR составила 86,7% (52/60; 95% доверительный интервал [ДИ], 75,4-94,1), а частота полных ответов (CR) - 66,7% (40/60; 95% ДИ, 53,3-78,3). Для полной выборки анализа (обе группы вместе), частоты ORR и CR составили 78,8% (95% ДИ, 67,0-87,9) и 60,6% (95% ДИ, 47,8-72,4) соответственно.

Пациенты (83) прошли скрининг в девяти странах Европы и США; 66 пациентов были рандомизированы (группа А, n=33; группа В, n=33). Медианный возраст составил 64,5 года (диапазон 20-86 лет). У многих пациентов было заболевание высокого риска: IPI 2: 24/66 (36,4%), IPI 3: 29/66 (43,9%), IPI 4: 11/66 (16,7%), IPI 5: 2/66 (3,0%); ECOG PS \geq 2: 6/66 (9,1%). Большинство пациентов имели III/IV стадию заболевания 62/66 (93,9%); 29/66

(43,9%) имели массивное заболевание. Средняя относительная интенсивность дозы R-СНОР в каждом цикле сохранялась в обеих группах. Частота ORR на ЕОТ наблюдалась у 75,8% пациентов в группе А (24 CR и 1 PR из 33 пациентов) и 81,8% пациентов в группе В (22 CR и 5 PR из 33 пациентов)..

Данные изучения эффективности:

ORR на ЕоТ наблюдалась у 25 пациентов (76%) в группе А и у 27 пациентов (82%) в группе В.

Наилучшая ORR наблюдалась в: группе А: 90,9% пациентов (CR, 29 пациентов; PR, 1 пациент) и группе В: 93,9% пациентов (CR, 25 пациентов; PR, 6 пациентов).

Частота DoR через 6 месяцев составила 82,6% и 86,2% для пациентов в группах А и В соответственно.

Частота DoCR через 6 месяцев составила 83,6% и 95,2% для пациентов в группах А и В соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Boltezar L, Prevodnik VK, Perme MP et al. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett.* 2018;15(5):6903-6912.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1861.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.

Choi CH, Park YH, Lim JH, et al. Prognostic Implication of Semi-quantitative Immunohistochemical Assessment of CD20 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(2):96-103.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045.

Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817-1826.

Czuczman MS, Trněný M, Davies A, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4127-4137.

Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-

6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):525-533.

Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(6):393-408.

Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol.* 1998;51(5):364-369.

Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121-3127.

Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. *MAbs.* 2012;4(5):571- 577.

Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. *Blood.* 2009;113(16):3773-3780.

Jurczak W, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1266-1272.

Klisovic R, Winderlich M, Ambarkhane S, et al. Single-agent MOR208 in patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): a single-arm phase II study. *EHA Library (conference poster).* 2017;180615:E839.

Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008;359(22):2313-2323

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-1636.

Nowakowski GS, LaPlant B, Habermann TM, et al. Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study. *Leukemia.* 2011;25(12):1877-1881.

Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP (R2CHOP) improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): First report of ECOG- ACRIN1412 A randomized Phase 2 US Intergroup study of R2CHOP vs R- CHOP. *Hematol Oncol.* 2019;37(S2)37-38.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.

Olejniczak SH, Stewart CC, Donohue K, et al. A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry. *Immunol Invest.* 2006;35(1):93-114.

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116.

Salles GA, Johannes Duell J, Eva González-Barca E, et al. Single-Arm Phase II Study of MOR208 Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large

B-Cell Lymphoma: L-Mind. Blood. 2018;132(S1):227.

Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-1407.

Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood. 2018;132(S1):783-783.

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;329(14):987-994.

Thieblemont C, Tilly H, da Silva MG, et al. First Analysis of an International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL Treated with R-CHOP in First Line, the Remarc Study from Lysa. Blood. 2016;128(22):471-471.

Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, et al. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. Cancer Sci. 2014;105(1):35-43.

Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol. 2014;25(11):2124-2133.

Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):730-737.

Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(31):3529-3537.

Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2019;37(S2):36-37.

Wilson WH, Sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. Blood. 2016;128(22):469-469.

Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. Leukemia. 2011;25(2):341-347.

Woyach JA, Awan F, Flinn IW, et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. Blood. 2014;124(24):3553-3560.

Приложение А

Шкала функционального статуса ECOG (Oken, 1982)

Степень	Описание
---------	----------

0	Полностью активен, способен выполнять все функции до заболевания без ограничений.
1	Ограничен в физически напряженной деятельности, но амбулаторно и способен выполнять работу легкого или сидячего характера (например, легкая работа по дому, офисная работа).
2	Амбулаторный и способный к самообслуживанию, но неспособный выполнять какую-либо работу. Бодрствование и самообслуживание >50% времени бодрствования.
3	Способен только к ограниченному уходу за собой, прикован к постели или стулу >50% времени бодрствования.
4	Полностью нетрудоспособный. Не может заниматься самообслуживанием. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Неактивен

Приложение В

Стадии по Ann Arbor

Степень	Описание
Стадия I	Поражение области (I) с одним лимфатическим узлом либо одного экстралимфатического органа или участка (IE) ^a
Стадия II	Поражение двух или более областей лимфатических узлов или лимфатических структур только с одной стороны диафрагмы (II) или поражение ограниченного, смежного экстралимфатического органа или ткани (IIE)
Стадия III	Поражение областей лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которые могут включать селезенку (IIIS) или ограниченного, смежного экстралимфатического органа или участка (IIIE), или оба варианта (IIIES)
Стадия IV ^b	Диффузные или диссеминированные очаги поражения одного или более экстралимфатических органов или тканей с сопутствующим поражением лимфатической системы или без него

Примечание: все случаи подклассифицированы с учетом отсутствия (А) или наличия (В) системных В-симптомов, таких как значимая необъяснимая лихорадка (> 38 °С), ночная потливость или необъяснимая потеря веса, превышающая 10% массы тела, в течение 6 месяцев до постановки диагноза.

^a Обозначение «Е» обычно относится к экстранодальному смежному расширению (т. е. проксимальному или

смежному экстранодальному заболеванию), которое может охватываться полем облучения, подходящим для изучения заболевания лимфоузлов той же анатомической

протяженности. Один экстралимфатический участок как единственный участок заболевания должен классифицироваться как IЕ, но не как IV стадия.

^b Поражение костного мозга при скрининге всегда будет квалифицироваться как IV стадия по Ann Arbor и должно быть зарегистрировано как экстранодальное поражение.

Взято из:

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630-1636.

Приложение С

Фактор риска по Международному прогностическому индексу (IPI)

III или IV стадия по Ann Arbor, возраст > 60 лет

ЛДГ сыворотки >1 x ВГН функционального статуса ECOG \geq 2 экстранодальное поражение \geq 2¹

Группы риска по IPI Номер из факторов риска IPI

Низкий 0 или 1

Низкий-промежуточный 2

Высокий-промежуточный 3

Высокий 4 или 5

¹ Экстранодальное поражение по Cheson 2014 может включать участки с очаговым поглощением при ПЭТ-КТ (например, селезенка, печень, кости, щитовидная железа, кожные покровы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), кости, почки, плевральные или перикардальные выпоты, асциты).

ECOG - Восточная кооперативная онкологическая группа; ФДГ - фтордезоксиглюкоза; IPI - Международный прогностический индекс; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; ВГН - верхняя граница нормы.

Взято из:

Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.

Приложение D

Критерии ответа для злокачественной лимфомы по оценке Lugano (Cheson, 2014)

Целевые и нецелевые поражения

Должны быть определены до шести самых крупных целевых узлов, лимфоузловых образований или других лимфоматозных поражений, которые поддаются измерению по двум диаметрам, в различных областях тела, репрезентативных для оценки общей нагрузки заболевания пациента, и включая заболевания средостения и забрюшинного пространства, если они выявлены. На исходном уровне измеряемый лимфоузел должен быть более 15 мм в наибольшем диаметре (LDi). Измеряемое экстранодальное заболевание может быть

включено в шесть репрезентативных, измеряемых поражений. На исходном уровне измеряемые экстранодальные поражения должны быть более 10 мм LDi.

Все другие поражения (включая лимфоузловые, экстранодальные и оцениваемое заболевание) следует рассматривать как неизмеряемое заболевание, как нецелевые поражения (например, кожные покровы, ЖКТ, селезенка, печень, почки, плевральные или перикардальные выпоты, асциты, кости, костный мозг).

Разделенные поражения и сливающиеся поражения

Со временем поражения могут разделяться или сливаться. В случае разделенных поражений отдельное произведение значений перпендикулярных диаметров (ППД) узлов должно быть суммировано, чтобы представить ППД разделенного поражения; это значение ППД добавляется к сумме ППД оставшихся поражений для измерения ответа. Если происходит последующий рост любого или всех этих дискретных узлов, то для определения прогрессирования используется низшее значение каждого отдельного узла. В случае сливающихся поражений значение ППД сливающейся массы следует сравнивать с суммой ППД отдельных узлов, при этом увеличение ППД сливающейся массы более чем на 50% по сравнению с суммой отдельных узлов должно указывать на прогрессирующее заболевание. Для определения прогрессирования больше не нужны показатели LDi и наименьшего диаметра (SDi).

Ответ	Визуализация	Лимфатический узел и экстралимфатические участки	Нецелевые поражения	Печень и селезенка	Костный мозг	Новое поражение
CR	ПЭТ	Оценка 1, 2 или 3 ^a с остаточной массой по 5PS ^b или без нее	Не применимо	Не применимо	Отсутствие признаков ФДГ-avidного заболевания в костном мозге	Отсутствует
	КТ	Целевые узлы/лимфоузлы и новообразования должны регрессировать до $\leq 1,5$ см в LDi.	Отсутствует	Регресс к норме	Нормальный по морфологии; если промежуточный, ИГХ-отрицательн	Отсутствует

		Отсутствие экстралимфатического участка заболевания			ый	
	ПЭТ	<p>Оценка 4 или 5^b с пониженным поглощением по сравнению с исходным уровнем и остаточной (-ыми) массой (-ами) любого размера</p> <p>На промежуточном этапе эти результаты позволяют предположить, что болезнь отвечает на лечение</p> <p>По окончании лечения эти результаты указывают на остаточное заболевание</p>	Не применимо	Не применимо	<p>Остаточное поглощение выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (допускается диффузное поглощение, совместимое с реактивным и изменениям и после химиотерапии). При наличии персистирующих очаговых изменений в костном</p>	Отсутствует

					мозге на фоне ответа лимфоузлов следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования с помощью МРТ, биопсии или интервального сканирования	
PR	КТ	<p>≥50% уменьшения суммы перпендикулярных диаметров (СПД) до 6 целевых измеримых узлов и экстранодальных участков</p> <p>Если очаг поражения слишком мал для измерения на КТ, укажите значение по умолчанию 5 мм × 5 мм</p>	Отсутствует	Селезенка должна была регрессировать на >50% размера,	Не применимо	Отсутствует

		Если больше неся видимый, 0×0 мм Для узла > 5 мм \times 5 мм, но меньше обычного, используйте фактическое измерение для расчета		выходящего за пределы нормы		
SD	ПЭТ	Оценка 4 или 5 ^b без значительных изменений в поглощении ФДГ по сравнению с исходным уровнем в промежуточный период или в конце лечения	Не применимо	Не применимо	Без изменений по сравнению с исходным уровнем	Отсутствует
	КТ	$< 50\%$ снижения от исходного уровня СПД до 6 доминирующих измеримых узлов и экстранодальных участков; соответствие отсутствию критериев прогрессирующего заболевания	Отсутствие увеличения, соответствию ющего прогрессиру ванию	Отсутствие увеличения, соответствию ющего прогрессиру ванию	Не применимо	Отсутствует
PD	ПЭТ	Оценка 4 или 5 ^b с увеличением интенсивности поглощения по	Не применимо	Не применимо	Новые или рецидивиру ющие ФДГ-	Новые ФДГ- авидные очаги, соответствию

		сравнению с исходным уровнем и/или Новые ФДГ-avidные очаги, соответствующие лимфоме, при промежуточной или конечной оценке лечения			avidные очаги	ющие лимфоме, но с другой этиологией (например, инфекция, воспаление); если нет уверенности в этиологии новых поражений, может быть рассмотрена возможность проведения биопсии или интервального сканирования
		Отдельный узел/поражение должен быть аномальным с: LDi > 1,5 см и				Перерождение ранее устраненных поражений Новый узел > 1,5 см по любой оси
	КТ	Увеличение на $\geq 50\%$ от самого низкого значения ППД и Увеличение по LDi	Новые или прогрессирующие ранее существовавшие	Новая или рецидивирующая спленомегалия	Новое или рецидивирующее поражение	Новый экстранодальный участок > 1,0 см по

		или SDi от самого низкого уровня 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1,0 см для поражений > 2 см При наличии спленомегалии (> 13 см) длина селезенки должна увеличиться на $> 50\%$ от степени ее предыдущего увеличения по сравнению с исходным уровнем (например, селезенка размером 15 см должна увеличиться до > 16 см). При отсутствии предшествующей спленомегалии увеличение должно быть не менее 2 см по сравнению с исходным уровнем	ших нецелевых поражений			любой оси, если $< 1,0$ см по любой оси, его наличие должно быть однозначным и должно быть связано с лимфомой. Оцениваемое заболевание любого размера, однозначно связанное с лимфомой
--	--	---	-------------------------	--	--	--

5PS - 5-балльная шкала; КТ - компьютерная томография; ФДГ - фтордезоксиглюкоза; ИГХ - иммуногистохимия; LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения; МРТ - магнитно-резонансная томография; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; ППД - прямое произведение диаметра LDi и перпендикулярного диаметра; SDi - кратчайшая ось, перпендикулярная к LDi; СПД - сумма произведения перпендикулярных диаметров при множественных поражениях.

аОценка 3 у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартном лечении, особенно во время промежуточного сканирования. Однако в испытаниях с

применением ПЭТ, в которых исследуется дезскалация, может быть предпочтительнее рассматривать оценку 3 как неадекватный ответ (во избежание недостаточного лечения).

Измеренные доминантные поражения: до шести самых крупных доминантных узлов, новообразований лимфоузлов и экстранодальных поражений, выбранных так, чтобы их можно было четко измерить по двум наибольшим линейным размерам. Лимфоузлы предпочтительно должны быть из разных частей тела и должны включать, где это возможно, средостенные и забрюшинные области. Нелимфоузловые поражения включают поражения солидных органов (например, печени, селезенки, почек и легких), поражения желудочно-кишечного тракта, кожные поражения или поражения, обнаруженные при пальпации. Неизмеряемые поражения: любое заболевание, не выбранное в качестве измеряемого; доминирующее и действительно поддающееся оценке заболевание, следует рассматривать как неизмеряемое. Эти участки включают любые узлы, новообразования в узлах и экстранодальные участки, не выбранные в качестве доминирующих или измеряемых, или не отвечающие требованиям измеряемости, но все еще считающиеся аномальными, а также действительно поддающееся оценке заболевание, которое представляет собой любой участок с подозрением на заболевание, которое трудно проследить количественно с помощью измерения, включая плевральные выпоты, асциты, поражения костей, лептоменингеальную болезнь, новообразования в брюшной полости и другие поражения, которые невозможно подтвердить и проследить с помощью визуализации. В кольце Вальдейера или в экстранодальных участках (например, ЖК-тракт, печень, костный мозг) поглощение ФДГ может быть больше, чем в средостении с полным метаболическим ответом, но не должно быть выше, чем окружающее нормальное физиологическое поглощение (например, при активации костного мозга в результате химиотерапии или миелоидных факторов роста).

в ПЭТ 5PS: 1 - нет поглощения выше фонового уровня; 2 - поглощение \leq средостения; 3 - поглощение $>$ средостения, но \leq печени; 4 - поглощение умеренное $>$ печени; 5 - поглощение заметно выше, чем в печени и/или новых поражениях; X - новые области поглощения, маловероятно связанные с лимфомой.

Пример 2:

Исследование тафаситамаба в комбинации с леналидомидом и ритуксимабом у субъектов с фолликулярной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны -- inMIND

Это двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование 3 фазы предназначено для оценки эффективности тафаситамаба в комбинации с леналидомидом и ритуксимабом у субъектов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой степени от 1 до 3a или рецидивирующей/рефрактерной лимфомой маргинальной зоны.

Участников включают в данное исследование, только если выполняются все следующие критерии:

1. Возраст больше или равен 18 годам.
2. Способность понимать и готовность подписать письменную форму информированного согласия (ICF) для включения в исследование.

3. Гистологически подтвержденная фолликулярная лимфома степени 1, 2 или 3a или гистологически подтвержденная лимфома лимфоузлов маргинальной зоны, лимфома селезеночной маргинальной зоны или экстранодальная фолликулярная лимфома ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани (CD19+ и CD20+ по данным проточной цитометрии или иммуногистохимии) по местной оценке.

4. Соглашение об отказе от беременности или отцовства на основании следующих критериев.

Участники мужского пола с репродуктивным потенциалом должны согласиться принимать соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать зачатия детей (по меньшей мере с 99% уверенностью) с момента скрининга до 180 дней (6 месяцев) после последней дозы исследуемого лечения, даже если они прошли успешную вазэктомию, и должны воздержаться от сдачи спермы в течение этого периода.

Женщины, имеющие детородный потенциал:

Должны взять на себя обязательство либо постоянно воздерживаться от гетеросексуальных половых контактов, либо согласиться принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать беременности (используя 2 различных метода контрацепции по меньшей мере с 99% уверенностью), начиная по меньшей мере за 4 недели до начала приема исследуемого лечения, во время приема исследуемого лечения, во время перерывов (прерываний приема доз) и в течение не менее 180 дней (6 месяцев) после прекращения получения исследуемого лечения.

Должны получить отрицательный тест на беременность по сыворотке крови во время скрининга (в течение 10-14 дней после первого приема исследуемого препарата) и перед приемом первой дозы в день 1 (в течение 24 часов после начала лечения леналидомидом).

Должны согласиться на постоянное тестирование на беременность в ходе исследования; еженедельно в течение первого месяца лечения исследуемым препаратом, затем, после этого, ежемесячно для женщин с регулярным менструальным циклом или каждые 2 недели для женщин с нерегулярным менструальным циклом (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание) вплоть до визита окончания лечения.

Должны воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в ходе исследования и в течение 180 дней (6 месяцев) после приема последней дозы исследуемого лечения.

Женщины, не считающиеся детородными, имеют право на участие в исследовании.

5. Все участники должны:

Понимать, что леналидомид может создавать потенциальный тератогенный риск.

Воздерживаться от сдачи крови во время получения исследуемого лечения и в течение 28 дней после прекращения исследуемого лечения.

Не передавать исследуемый медицинский препарат другому человеку.

Согласиться на консультации о мерах предосторожности для предотвращения

беременности и рисках воздействия на плод.

На усмотрение исследователя, иметь возможность и желание получать адекватную обязательную профилактику и/или терапию тромбоемболических событий (например, получать 70-325 мг аспирина ежедневно или низкомолекулярный гепарин).

На усмотрение исследователя, быть в состоянии понимать и соблюдать все процедуры, связанные с исследованием, приемом лекарств и оценками.

На усмотрение исследователя, не иметь в анамнезе случаев несоблюдения режимов лечения или считаться потенциально ненадежным и/или не склонным к сотрудничеству.

6. Для участия в этом исследовании необходимо предоставить достаточное количество опухолевую ткань для подтверждения гистопатологического заключения центральной лабораторией и проведения соответствующих исследований. Свежая биопсия предпочтительна, если это возможно по клиническим показаниям, но если невозможно, допустимо использование архивного образца.

7. Должен быть ранее пройден по меньшей мере 1 курс предварительной системной иммунотерапии или химиоиммунотерапии против CD20. Исследование включает следующие виды лечения: монотерапия ритуксимабом или химиотерапия плюс иммунотерапия ритуксимабом или обинутузумабом, с поддерживающей терапией или без нее. В рамках предшествующей терапии должно быть предоставлено по меньшей мере 6 доз иммунотерапии с антителами к CD20. Системная терапия не включает, например, лучевую терапию на локальном поле при ограниченной стадии заболевания, терапию ВГВ/ВГС или уничтожение *H. pylori*.

8. Должен быть задокументирован рецидив, рефрактерность или прогрессирование заболевания после лечения системной терапией.

Рецидивная лимфома: рецидив после первоначального ответа или полного ответа на предшествующую терапию.

Рефрактерная лимфома: достигнут менее чем частичный ответ на последнее лечение или достигнут полный ответ, или частичный ответ, который длился менее 6 месяцев до прогрессирования лимфомы.

Прогрессирующая лимфома: прогрессирующее заболевание после первоначального ответа частичного ответа или стабильного заболевания на предшествующую терапию.

9. Должен нуждаться в лечении рецидива, рефрактерного или прогрессирующего заболевания по оценке исследователя.

У участников должен быть по меньшей мере 1 измеряемый пораженный участок. Рентгенографически измеряемая лимфаденопатия определяется как по меньшей мере 1 узловое поражение $> 1,5$ см в наибольшем диаметре или по меньшей мере 1 экстранодальное поражение $> 1,0$ см в наибольшем диаметре. Поражение должно быть подтверждено как положительное по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной не позднее, чем на момент рандомизации.

10. Функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляет от 0 до 2.

11. Участники с лабораторными показателями при скрининге, определены в таблице 9.

Таблица 9. Лабораторные показатели по включению

Лабораторный показатель		Критерий включения
Гематологический анализ (гематологические лабораторные показатели следует рассматривать в отсутствие применения факторов роста или трансфузий)		
a	Тромбоциты	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением вторичного проявления вследствие поражения костного мозга (КМ), подтвержденного биопсией КМ).
b	Абсолютное число нейтрофилов (ANC)	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением вторичного проявления вследствие поражения КМ, подтвержденного биопсией КМ).
c	Гемоглобин	$\geq 8,0$ г/дл (за исключением вторичного проявления вследствие поражения КМ, подтвержденного биопсией КМ).
Печень		
d	Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	$\leq 3 \times$ верхней границы нормы или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.
e	Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	$\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.
f	Общий билирубин сыворотки крови	$< 1,5 \times$ ВГН за исключением вторичного проявления синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документированным поражением печени при лимфомой могут быть включены, если содержание общего билирубина у них составляет $\leq 5 \times$ ВГН.
g	Щелочная фосфатаза	$\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.
Почки		
h	Выведение креатинина из сыворотки крови	≥ 30 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта.

Участники исключаются из исследования, если применяется любой из

следующих критериев:

1. Женщины, которые беременны или кормят грудью.
2. Любой гистологический анализ, дающий отличие от фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны, или клинические признаки трансформированной лимфомы по оценке исследователя.
3. Предыстория лучевой терапии на $\geq 25\%$ КМ по поводу других заболеваний.
4. Предыстория предыдущего негемобластоza, за исключением следующего:
Злокачественное новообразование, пролеченное с целью излечения и без признаков активного заболевания, имеющееся в течение более чем 2 лет до скрининга.
Адекватно пролеченная меланома *lentigo maligna* без текущих признаков заболевания или адекватно контролируемый немеланоматозный рак кожи.
Адекватно пролеченная карцинома *in situ* без текущих признаков заболевания.
5. Застойная сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка $< 50\%$, оцененная с помощью 2D-эхокардиографии или радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA).
6. Участники с:
Установленным положительным результатом теста на гепатит ВГС (с серологическим тестом на антитела к ВГС) и положительный тест на РНК ВГС. Пациенты с положительной серологией должны были пройти тестирование на РНК ВГС и имеют право на участие в исследовании только в случае отрицательных результатов теста на РНК ВГС.
Установленный положительный результат теста на хроническую инфекцию ВГВ (определяются положительностью на HBsAg).
Установленная положительная серологическая реакция на вирус иммунодефицита человека или наличие в анамнезе острой вирусной инфекции таким вирусом.
7. Активная системная инфекция (включая положительный тест на SARS-CoV-2).
8. Участники в тяжелом иммунокомпрометированном состоянии.
9. Поражение установленной лимфомой ЦНС.
10. Неконтролируемое интеркуррентное заболевание
11. Предыстория или подтверждение клинически значимого заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает возможность участия пациента в исследовании или нарушает его способность предоставлять информированное согласие.
12. Ожидаемая продолжительность жизни < 6 месяцев.
13. Предыстория или подтверждение редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции.
14. Крупная хирургическая операция (за исключением биопсии лимфатических узлов) в течение 28 дней до подписания формы информированного согласия, если участник не выздоровел на момент подписания формы информированного согласия.

15. Любая системная антилимфомная и/или изучаемая терапия в течение 28 дней до начала цикла 1.

16. Предварительное применение леналидомида в комбинации с ритуксимабом.

17. Предыстория гиперчувствительности к соединениям со сходным по биологическому действию или химическому составу с тафаситамабом, иммуномодулирующими препаратами, ритуксимабом, другие моноклональными антителами и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемых препаратов.

18. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может помешать полноценному участию в исследовании, включая введение исследуемого лечения и осуществление необходимых визитов исследования; представляет значительный риск для участника; или препятствует интерпретации данных исследования.

Режим введения тафаситамаба:

В течение первых 3 циклов исследования каждый цикл (циклы 1-3) состоит из внутривенной инфузии тафаситамаба 12 мг/кг в день 1, день 8, день 15 и день 22 цикла. После этого тафаситамаб вводят раз в две недели с помощью внутривенных инфузий 12 мг/кг в дни 1 и 15 дни каждого повторного 28-дневного цикла.

Режим введения ритуксимаба:

Первый цикл исследования состоит из внутривенной инфузии ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в дни 1, 8, 15 и 22. После этого ритуксимаб вводят в виде внутривенной инфузии в дозе 375 мг/м² в день 1 каждого 28-дневного цикла для циклов от 2 до 5.

Режим введения леналидомида:

Участники самостоятельно перорально принимают 20 мг леналидомида ежедневно в дни от 1 по 21 каждого 28-дневного цикла в течение 12 циклов.

Первичным конечным критерием оценки исследования является выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя в популяции с фолликулярной лимфомой. Выживаемость без прогрессирования определяется как время от рандомизации до первого документированного прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, в зависимости от того, какая из них будет первой.

Вторичные конечные критерии оценки в исследовании включают:

1. Выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя в общей популяции (популяциях фолликулярной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны).

2. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) - частота полных ответов в конце лечения (через 4-8 недель после последнего лечения) по данным исследователя в популяции фолликулярной лимфомы.

3. Общая выживаемость в популяции фолликулярной лимфомы.

Пример 3:

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание фазы 3, сравнивающее эффективность и безопасность применения тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР

в отношении R-СНОР у ранее нелеченных пациентов с высоким-промежуточным и высоким риском с впервые диагностированной диффузной крупноклеточной В-лимфомой (DLBCL) -- исследование Front MIND

Безопасность и предварительная эффективность приема тафаситамаба с леналидомидом в дополнение к R-СНОР или тафаситамаба в дополнение к R-СНОР проверяют в продолжающемся рандомизированном исследовании фазы 1b First-MIND (NCT04134936) у пациентов с ранее нелеченной DLBCL (см. пример 1). Рандомизировали пациентов (66), включая 24 пациента, для вводной фазы изучения безопасности. Данные этой вводной фазы изучения безопасности и дополнительной отсечки данных, когда по меньшей мере 40 пациентов завершили цикл 1, были рассмотрены независимым советом по мониторингу безопасности данных (iDSMB) с рекомендацией продолжить исследование без изменений. Спонсор и iDSMB будут постоянно отслеживать и проверять безопасность.

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание 3 фазы предназначено для сравнения эффективности и безопасности применения тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР в отношении R-СНОР у ранее нелеченных пациентов с высоким-промежуточным и высоким риском с впервые диагностированной DLBCL.

Цели и конечные критерии оценки клинического испытания

Это двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование 3 фазы MOR208C310 предназначено для изучения возможности применения тафаситамаба плюс леналидомид в качестве дополнительной терапии к R-СНОР для улучшения клинической пользы по сравнению с R-СНОР у ранее нелечившихся пациентов с DLBCL высокой-промежуточной степени и высокого риска.

Первичные, вторичные и исследовательские цели/конечные критерии оценки клинического испытания представлены ниже в таблице 10.

Таблица 10. Цели и конечные критерии оценки

	Цель (-и)	Соответствующие конечные критерии оценки
Первичные	Сравнение эффективности тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР по сравнению с плацебо тафаситамаба, плацебо леналидомида и R-СНОР (далее в	PFS, определяемая как время от рандомизации до первого случая прогрессирования или рецидива заболевания, оцененного исследователем с использованием критериев ответа для злокачественной лимфомы по оценке Lugano, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит

	контексте контрольной группы будет называться R-CHOP).	раньше.
Вторичные	1. Сравнение эффективности (дополнительные параметры) тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP.	<p>Ключевая вторичная EFS по оценке исследователя OS Вторичные Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT по оценке BIRC Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT по оценке исследователя ORR на EOT по оценке исследователя Время до следующего антилимфомного лечения (TTNT) Продолжительность CR по оценке исследователя Статус MRD по оценке внеклеточной цоДНК на EOT Частота EFS через 3 года по оценке исследователя Частота PFS через 3 года по оценке исследователя Частота OS через 3 года</p>
	2. Сравнение безопасности применения тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP.	Частота возникновения и тяжесть НЯВЛ с момента приема первой дозы исследуемого медицинского препарата до 30 дней после дня 21 последнего цикла лечения

	<p>3. Сравнение эффективности тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP для подтипов DLBCL разного COO оценивается по классификатору Hans и по GER.</p>	<p>PFS оценивается исследователем по подтипу COO Исследователь оценивает EFS по подтипу COO OS по подтипу COO Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT оценивается по BIRC по подтипу COO Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT оценивается исследователем по подтипу COO</p>
	<p>4. Сравнение эффективности тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP для подтипов DLBCL: DLBCL NOS против HGBL против другого подтипа.</p>	<p>PFS оценивается исследователем по гистологическому подтипу, определенному в местной клинике Исследователь оценивает EFS по гистологическому подтипу, определенному в местной клинике OS по гистологическому подтипу, определенному в местной клинике Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT по оценке BIRC по гистологическому подтипу, определенному в местной клинике Метаболическая, ПЭТ-отрицательная частота CR на EOT по оценке исследователя по гистологическому подтипу, определенному в местной клинике</p>
	<p>5. Сравнение частоты возникновения рецидива в ЦНС у пациентов, получающих тафаситамаб плюс</p>	<p>2-Летняя частота рецидива с поражением ЦНС, по оценке исследователя.</p>

	леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP.	
	6. Оценка PRO у пациентов, получающих тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP.	Опросник HRQoL, с использованием EORTC QLQ-C30, и стандартизированные инструменты FACT-Lym.
	7. Оценка профиля ФК тафаситамаба.	Концентрация тафаситамаба в сыворотке крови в определенные моменты времени (уровни минимальный и Cmax).
	8. Оценка потенциальной иммуногенности тафаситамаба.	Частота образования антител против тафаситамаба, определение титра подтвержденных положительных образцов.
	9. Оценка роли исходного уровня НКСС как прогностического фактора ответа.	PFS, EFS по оценке исследователя и OS по исходному уровню низкой/высокой НКСС с точкой отсечения для низкой НКСС ≤ 115 НК-клеток/мкл.
Исследовательские	1. Оценка взаимосвязи между потенциальными биомаркерами и эффективностью и безопасностью тафаситамаба плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP	Фармакодинамическая, прогностическая или предсказательная ценность, а также потенциальная резистентность к лечению в связи с выбранными результатами оценки эффективности или безопасности может оцениваться по следующим биомаркерам, например: Количество В-, Т- и НК-клеток в

	в сравнении с R-CHOP.	периферической крови Иммунофенотипирование клеток периферической крови Количество иммунных клеток в опухолевой ткани Профиль экспрессии генов в опухолевой ткани Полуколичественная экспрессия CD19 и CD20 на опухолевых клетках Генетические мутации и генетические подтипы DLBCL Статус MRD по оценке внеклеточной цоДНК во время исследования
	2. Сравнение эффективности тафаситамаба и леналидомида в дополнение к R-CHOP по BIRC.	Выбранные первичные и вторичные конечные критерии оценки (например, частоты PFS, EFS, CR), оценивают по BIRC.
	3. Оценка PRO у пациентов, получающих тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP по сравнению с R-CHOP.	HRQoL, с использованием стандартизированного опросника EQ-5D-5L.

Сокращения: BIRC - слепой независимый наблюдательный комитет; Cmax - максимальная концентрация; ЦНС - центральная нервная система; COO - клетка происхождения; CR - полный ответ; цоДНК - циркулирующая опухолевая ДНК; DLBCL - диффузная крупноклеточная В-лимфома; EFS - бессобытийное выживание; EORTC - Европейская организация по изучению и лечению рака; EOT - окончание лечения; FACT-Lym - функциональная оценка терапии рака у пациентов с лимфомой; GEP - определение профиля экспрессии генов; HGBL - двойная или тройная лимфома; HRQoL - опросник связанного со здоровьем качества жизни; MRD - минимальная остаточная болезнь; NKCC - количество естественных клеток-киллеров; NOS - без дополнительных уточнений; ORR -

частота общих ответов; OS - общая выживаемость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PFS - выживание без прогрессии; ФК - фармакокинетика; PRO - сообщаемые пациентами исходы; R-СНОР - ритуксимаб - циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон; НЯВЛ - нежелательные явления, вызванные лечением.

Дизайн клинического исследования

Общее описание исследования и план исследования

Это двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое, рандомизированное исследование 3 фазы с параллельными группами для изучения эффективности и безопасности тафаситамаба плюс леналидомид в качестве дополнительной терапии к R-СНОР (экспериментальная группа) по сравнению с R-СНОР (контрольная группа) у взрослых пациентов с высоким-промежуточным и высоким риском (определяемым как IPI3-5 для пациентов > 60 лет и aaIPI2-3 для пациентов ≤ 60 лет) с впервые диагностированной, ранее не леченной DLBCL. В данном исследовании будут рандомизированы около 880 пациентов (440 в каждой группе) из приблизительно 350 центров исследования.

Только для США: спонсор приложит усилия для достижения целевого показателя из приблизительно 130 пациентов в данном исследовании со следующим примерным процентом распределения по этническим или расовым подгруппам: белые (не испаноязычные): 65%; испаноязычные или латиноамериканцы: 20%; чернокожие или афроамериканцы: 10%; выходцы из Азии/Тихоокеанского региона: 5%.

В экспериментальной группе пациенты будут получать тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР в течение шести 21-дневных циклов, а в контрольной группе пациенты будут получать плацебо тафаситамаба, плацебо леналидомида и R-СНОР в течение шести 21-дневных циклов. **(Фигура 4).**

Пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 в экспериментальную или контрольную группу. Будут использоваться переставляемые блоки с использованием IPI 3 (> 60 лет)/aaIPI 2 (≤ 60 лет) по сравнению с IPI 4-5 (> 60 лет)/aaIPI 3 (≤ 60 лет) и географические регионы (Западная Европа, США, Канада и Австралия против Азии против остального мира [3 группы]) как факторы стратификации. Переход в экспериментальную группу не допускается.

Оценки ответа заболевания будут проводиться на ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ в соответствии с критериями ответа для злокачественной лимфомы по оценке Lugano (Cheson et al., 2014) и будут основываться на оценке исследователя. Магнитно-резонансная томография (МРТ) может проводиться, если противопоказана компьютерная томография (КТ) с контрастным веществом. Сканирования будут включать сканирования шеи (если она поражена на исходном уровне), грудной клетки, брюшной полости и таза. Если есть подозрение на заболевание в других областях, дополнительные области необходимо подвергать визуализации при всех последующих оценках визуализации и/или проводить биопсию (например, люмбальную пункцию).

После набора 40 рандомизированных пациентов, которые завершили по меньшей

мере один цикл лечения (21 день) или досрочно прекратили исследуемое лечение, будет проведена вводная фаза изучения безопасности с проверкой Независимого комитета по мониторингу данных (IDMC). IDMC будет создан для мониторинга данных, обеспечения безопасности пациентов, включенных в это исследование, и оценки эффективности лечения. IDMC будет состоять из независимой группы клинических экспертов, не участвующих в управлении испытанием. IDMC также рассмотрит данные промежуточного анализа.

Безопасность будет оцениваться путем мониторинга всех НЯ, серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и отклонений, выявленных при медицинских осмотрах, определении жизненно-важных показателей и в ходе лабораторных исследованиях, начиная с даты подписания формы информированного согласия (ICF). Такие события будут оцениваться с использованием NCI-CTCAE, версия 5.0 или выше. Лабораторные оценки безопасности будут включать рутинный мониторинг гематологических и биохимических показателей крови, а также анализы иммунологических параметров.

После ЕОТ пациенты будут участвовать в последующем наблюдении 60 месяцев после лечения на основе визитов и расширенном последующем наблюдении каждые 6 месяцев после этого на основе телефонных контактов до закрытия исследования.

Запланированные анализы исследования и окончание исследования

Предварительно планируются следующие анализы:

Вводный анализ безопасности: анализ безопасности планируется проводить после набора приблизительно 20 пациентов на группу, которые завершили по меньшей мере один цикл лечения. Этот анализ будет рассматриваться IDMC для мониторинга общей безопасности.

Промежуточный анализ: Промежуточный анализ планируется проводить после того, как в FAS будет отмечено приблизительно 100 событий PFS по данным исследователя. Этот анализ будет рассмотрен IDMC для оценки прекращения исследования по причине его бесперспективности.

Первичный анализ: Если исследование не было остановлено по причине бесперспективности, первичный анализ планируется проводить после того, как будет отмечено приблизительно 274 события PFS по данным исследователя.

Окончательный анализ: Окончательный анализ будет проведен в конце исследования (определено ниже).

Окончание исследования:

Окончание исследования ожидается приблизительно через 5 лет после включения в него первого пациента, чтобы все пациенты имели как минимум 3 года последующего наблюдения после лечения.

Спонсор имеет право прекратить исследование в любое время.

План изучения безопасности

В данном исследовании будут проводить действия по мониторингу безопасности, которые будут включать стандартную оценку сообщений о НЯ/СНЯ/нежелательных

явлениях, представляющих особый интерес (НЯОИ) (характер, тяжесть, частота и причина), состояние работоспособности, физикальные обследования, ЭКГ и лабораторные данные, оцениваемые на постоянной основе ответственными врачами по изучению безопасности, назначенными спонсором, и/или другим уполномоченным персоналом для оказания поддержки в рассмотрении данных по безопасности. Такие события будут оцениваться с использованием NCI-CTCAE, версия 5.0 или выше. Лабораторные оценки безопасности будут включать рутинный мониторинг гематологических и биохимических показателей крови, а также анализы иммунологических параметров.

На протяжении всего исследования исследователь должен регистрировать все НЯ, возникающие у пациента с момента получения информированного согласия до 30 дней после дня 21 последнего цикла исследуемого лечения, согласно НЯ CRF, независимо от степени тяжести или взаимосвязи с исследуемым препаратом. Исследователь должен надлежащим образом лечить пациентов с НЯ и наблюдать их с соответствующими интервалами до стабилизации или устранения событий.

НЯ будет считаться НЯВЛ, если оно начинается или ухудшается во время или после приема первой дозы исследуемого лекарственного препарата и до 30^{го} дня после дня 21 последнего цикла исследуемого лечения.

Продолжительность клинического испытания

Продолжительность исследования оценивается приблизительно 5 лет, включая 21 месяц набора, 18 недель лечения и по меньшей мере 3 года последующего наблюдения за последним рандомизированным пациентом.

Для каждого пациента в исследовании определены три периода.

Период скрининга

Период скрининга продолжительностью не более 21 дня и не менее 1 дня представляет собой интервал между датой ICF и C1D1. ICF должна быть подписана до начала любых оценок, связанных с исследованием. Следует отметить, что могут использоваться ПЭТ-КТ соответствующего качества, ЭхоКГ или сканирование радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA), ЭКГ или серологический анализ на вирусы, проведенные в качестве стандарта лечения в течение 21 дня до подписания ICF.

Во время скрининга каждому пациенту, подписавшему ICF, будет присвоен уникальный идентификационный номер исследования.

Индивиды, которые не соответствуют критериям для участия в данном исследовании, могут пройти скрининг повторно. Ожидается, что частота отказов при скрининге составит приблизительно 20%.

Право пациента на участие должно быть подтверждено исследователем или уполномоченным лицом в период скрининга. После проверки и подтверждения права на участие, пациент может быть рандомизирован в одну из групп лечения с помощью системы IRT.

Следующие электронные формы отчета о клинических случаях (eCRF) должны

быть заполнены для пациента с отказом при скрининге:

1. Информированное согласие
2. Критерии включения/исключения
3. Демографические данные
4. НЯ (только если у пациента наблюдается СНЯ в период скрининга после подписания ICF)
5. Отзыв информированного согласия, если применимо
6. Смерть, если применимо

Если у пациента с отказом при скрининге наблюдается НЯ, не соответствующее критериям СНЯ, подробная информация об НЯ будет зафиксирована только в исходных документах исследователя. В случае СНЯ данные должны быть занесены в обе формы НЯ и СНЯ. Никакие другие данные не будут вноситься в базу клинических данных для пациентов, которые не прошли скрининг. Если пациент рандомизирован в соответствии с IRT, но не начал исследуемое лечение, то об этом необходимо сообщить с помощью IRT.

Примечание: важно отметить, что период времени от первоначального патологического диагноза (определяемого датой взятия первого образца биопсии, содержащего лимфому, согласно местному патологоанатомическому заключению) до C1D1 должен составлять ≤ 28 дней.

Период исследуемого лечения

Период лечения начинается с первого введения исследуемого препарата (C1D1) и состоит из 6 циклов, каждый по 21 дню (**Фигура 5**). Визит EOT или визит досрочного прекращения лечения (ETD) будет проводиться через 6 ± 2 недели после EOT, который определяется как 21 день последнего цикла лечения, начатого пациентом. Пациенты, прекратившие лечение досрочно (например, из-за прогрессирования, НЯ и т. д.), будут посещать визит ETD. В любом случае обязательно проведение ПЭТ-сканирования (ПЭТ-КТ или ПЭТ-МРТ) при EOT или досрочном прекращении исследуемого лечения.

Все оценки должны проводиться в пределах допустимых временных окон посещения (± 2 дня) в день 1, день 8 и день 15 каждого цикла (Примечание: окно посещения C1D1: +1 день).

Отбор и прекращение участия пациентов

Исследователь или уполномоченное лицо должны обеспечивать, чтобы включение в исследование предлагалось только пациентам, которые соответствуют всем следующим критериям включения в исследование и ни одному из критериев исключения. Пациентам не разрешается участвовать в дополнительных параллельных исследованиях лекарственных препаратов или устройств. Спонсор не предоставляет исключений из протокола клинического испытания, поскольку отклонения могут негативно повлиять на безопасность пациентов или научную целостность и приемлемость клинического испытания для регулирующих органов.

Критерии включения:

Пациенты, рассматриваемые для участия в данном клиническом испытании,

должны соответствовать всем следующим критериям:

1. Подписанное информированное согласие.

2. Возраст от 18 лет до 80 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).

3. К участию допускаются ранее не лечившиеся пациенты с доказанной локальной биопсией, CD20-положительной DLBCL, включая один из следующих диагнозов по классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2016 (Swerdlow et al., 2016):

DLBCL, без дополнительных уточнений (NOS), включая тип из В-клеток зародышевого центра (GCB), тип активированных В-клеток (ABC)

Обогащенная Т-клетками крупноклеточная BCL

DLBCL, позитивная на вирус Эпштейна - Барр, NOS

Крупноклеточная BCL, позитивная на анапластическую лимфомную киназу (ALK)

DLBCL, позитивная на вирус герпеса человека-8 (HHV8), NOS

BCL высокой степени тяжести с перестройками MYC и В-клеточной лимфомы 2 (BCL2) и/или В-клеточной лимфомы 6 (BCL6) (двойная или тройная лимфома).

Примечание: пациенты должны быть пригодными для лечения R-CHOP. Если исследователь считает, что пациента с установленной двойной или тройной лимфомой (HGBL) следует лечить более агрессивно (например, вводить скорректированные дозы этопозида, преднизона, винкристина, циклофосфамида, доксорубицина и ритуксимаба [DA-EPOCH-R] или циклофосфамида, винкристина, доксорубицина и дексаметазона (CVAD) с последующим применением метотрексата и цитарабина [Hyper CVAD]), то такой пациент не будет рассматриваться имеющим право на участие в данном исследовании.

DLBCL, сосуществующая с фолликулярной лимфомой (FL) любой степени, желудочной MALT-лимфомой или нежелудочной MALT-лимфомой.

FL степени 3b.

4. Наличие архивной или свежееотобранной опухолевой ткани, отправленной для ретроспективного патологического исследования в центральную лабораторию.

Примечание: перед включением в исследование не требуется ни получение образцов опухоли, ни проверка диагноза в центре.

5. Должны быть определены до шести самых крупных целевых узлов, лимфоузлов образований или других лимфоматозных поражений, которые поддаются измерению по двум диаметрам, путем локальной оценки в различных областях тела, репрезентативных для оценки общей нагрузки заболевания пациента, и включает заболевания средостения и забрюшинного пространства, если они выявлены. На исходном уровне измеряемый лимфоузел должен быть более 15 мм в наибольшем диаметре (LDi). Измеряемое экстранодальное заболевание может быть включено в шесть репрезентативных, измеряемых поражений. На исходном уровне измеряемые экстранодальные поражения должны быть более 10 мм LDi. Все другие поражения (включая лимфоузловые, экстранодальные и оцениваемые заболевания) следует

рассматривать как неизмеряемые заболевания, как нецелевые поражения (например, кожные покровы, ЖКТ, селезенка, печень, почки, плевральные или перикардиальные выпоты, асциты, кости, костный мозг). По меньшей мере одно измеримое поражение должно быть подтверждено как ПЭТ-положительное (оценка по шкале Довиля равна 4 или 5) на момент рандомизации по местной оценке.

6. Показатель ECOG составляет 0, 1 или 2.

7. Статус IPI составляет от 3 до 5 (для пациентов > 60 лет) или aaIPI составляет от 2 до 3 (для пациентов ≤ 60 лет).

8. Интервал между диагностикой и лечением, определяемый как время между датой диагностики DLBCL (дата взятия первого биоптата, содержащего лимфому, согласно заключению местного патологоанатома) и началом лечения (C1D1) составляет ≤ 28 дней.

9. Фракция выброса левого желудочка равна или больше нижней границы институционального нормального диапазона, по оценке с помощью локальной эхокардиографии или радионуклеотидной вентрикулографии сердца (MUGA).

10. При скрининге пациенты должны соответствовать следующим критериям местной лаборатории:

Абсолютное число нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL).

Число тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (за исключением случаев вторичного поражения костного мозга DLBCL).

Общий билирубин сыворотки крови $< 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН), за исключением случаев вторичного синдрома Жильбера или документированного поражения печени лимфомой. Пациенты с синдромом Жильбера или документированным поражением печени лимфомой могут быть включены, если содержание общего билирубина составляет $\leq 5 \times$ ВГН.

Аланин-трансаминаза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST) и щелочная фосфатаза (ALP) $\leq 3 \times$ ВГН или $< 5 \times$ ВГН в случаях документированного поражения печени.

Выведение креатинина из сыворотки крови должно быть ≥ 30 мл/мин либо измерено, либо рассчитано с использованием стандартной формулы Кокрофта и Голта (Cockcroft, and Gault, 1976).

11. По мнению исследователя, пациент должен:

иметь возможность и желание получать адекватную профилактику и/или терапию тромбоэмболических событий, например получать аспирин 81-325 мг ежедневно или низкомолекулярный гепарин. Это связано с повышенным риском тромбоза у пациентов, получающих леналидомид без профилактики. Пациенты, не способные или не желающие принимать какие-либо профилактические средства, не имеют права на участие в исследовании

Быть в состоянии понимать, давать письменное информированное согласие и

соблюдать все процедуры, связанные с исследованием, приемом лекарств и оценками

Не иметь в анамнезе случаев несоблюдения режимов лечения или считаться потенциально ненадежным и/или не склонным к сотрудничеству

Быть в состоянии понимать причину соблюдения особых условий плана управления рисками предупреждения беременности и давать письменное подтверждение следования этому плану.

12. В связи с тератогенным потенциалом леналидомида женщины с детородным потенциалом (ФСВР) должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Не быть беременными, что подтверждается отрицательным тестом сыворотки крови на беременность во время скрининга и проведенным под медицинским контролем тестом мочи на беременность до начала исследуемой терапии

Воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше

Согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования и после окончания исследуемого лечения. Это касается даже тех случаев, когда пациент придерживается полного сексуального воздержания:

Выполнять обязательство продолжать воздержание от гетеросексуальных половых контактов, если это соответствует образу жизни женщины (которая должна проходить осмотр ежемесячно), или соглашается использовать контрацепцию и может соблюдать высокоэффективную контрацепцию без перерыва по меньшей мере за 4 недели до начала приема исследуемых препаратов, во время исследуемого лечения и в течение 3 месяцев после приема последней дозы исследуемого препарата, или, для R-СНОР, в соответствии с местными рекомендациями, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

Не быть беременными, что подтверждается тестами на беременность, проведенными до начала лечения, в течение 10-14 дней и повторно в течение 24 часов после начала лечения (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание)

Воздерживаться от кормления грудью и донорства яйцеклеток в течение хода исследования и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок длится больше

Согласиться на постоянное тестирование на беременность в течение хода исследования (каждые 3 недели у женщин с регулярным менструальным циклом и каждые 2 недели у женщин с нерегулярным менструальным циклом) и после окончания исследования (даже если в качестве метода контроля рождаемости выбрано истинное воздержание)

Избегать беременности во время приема исследуемого препарата и в течение не менее 3 месяцев после последней дозы исследуемых препаратов, используя одновременно 2 эффективных метода контрацепции, при каждом сексуальном контакте с мужчиной, начиная не менее чем за 4 недели до приема исследуемого препарата, во время приема исследуемого препарата, во время перерывов (прерываний дозирования) и в течение не менее 3 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата или, в случае R-СНОР, в соответствии с рекомендациями США, в зависимости от того, какой срок дольше. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции

13. Участники мужского пола должны:

Применимо ко всем странам, за исключением США:

Использовать эффективный барьерный метод контрацепции без перерыва, если пациент сексуально активен с женщинами FCBP. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или в соответствии с местными рекомендациями для R-СНОР, в зависимости от того, какой срок дольше.

Применимо в США:

в. Использовать латексный или синтетический презерватив при каждом половом контакте с женщиной FCBP. Истинное воздержание от гетеросексуальных половых контактов также является приемлемым методом контрацепции. Разрешается также использовать средства экстренной контрацепции. Участники мужского пола должны воздерживаться от донорства спермы в течение участия в исследовании и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого препарата или в соответствии с рекомендациями США для R-СНОР, в зависимости от того, какой срок дольше.

Критерии исключения:

Пациенты должны исключаться из участия в данном клиническом испытании, если они соответствуют любому из следующих критериев:

1. Любой другой гистологический тип лимфомы согласно классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2016, например первичная медиастинальная (тимусная) В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, ВCL, не поддающаяся классификации, с признаками, промежуточными между DLBCL и классической лимфомой Ходжкина (неклассифицируемая лимфома); первичная выпотная лимфома; первичная кожная DLBCL, ножного типа; первичная DLBCL ЦНС; DLBCL, возникшая из CLL или вялотекущей лимфомы.

2. Предыстория лучевой терапии на $\geq 25\%$ костного мозга по поводу других заболеваний.

3. Предыстория предыдущего негемобластоza, за исключением следующего:

Злокачественное новообразование, пролеченное с целью излечения и без признаков активного заболевания, имеющееся в течение более чем 2 лет до скрининга

Адекватно пролеченная меланома *lentigo maligna* без текущих признаков заболевания или адекватно контролируемый немеланоматозный рак кожи.

Адекватно пролеченная карцинома *in situ* без текущих признаков заболевания

4. Пациенты с:

Положительным результатом теста при скрининге на гепатит С (серологический тест на антитела к вирусу гепатита С [ВГС]) и положительный тест на РНК ВГС. Пациенты с положительной серологией должны были пройти местное тестирование на РНК ВГС и имеют право на участие в исследовании, в случае отрицательных результатов теста на РНК ВГС

Положительный результат местного теста при скрининге на хроническую инфекцию вируса гепатита В (ВГВ) (определенный по положительности на поверхностный антиген гепатита В [HBsAg]). Пациенты со скрытой или предшествующей инфекцией ВГВ (определяемой по отрицательному результату на HBsAg и положительному на общие антитела к сердцевинным белкам гепатита В [HBcAb]) могут быть включены, если не обнаруживается ДНК ВГВ (результат локального теста), при условии, что они готовы проходить продолжающееся тестирование ДНК. Противовирусная профилактика может быть применяться в соответствии с институциональными рекомендациями. Пациенты, имеющие защитные титры антител к поверхностным антигенам гепатита В (HBsAb) после вакцинации или вследствие предшествующего, но излеченного гепатита В, имеют право на участие

Положительная серологическая реакция (по местному тесту при скрининге) или наличие в анамнезе острой вирусной инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Установленная активная системная бактериальная, вирусная, грибковая или другая инфекция на момент скрининга, включая пациентов с подозрением на активный или латентный туберкулез (что подтверждается положительным анализом на высвобождение интерферона-гамма).

Положительные результаты на вирус Т-лимфотропной болезни человека типа 1 (HTLV-1). Тестирование на HTLV при скрининге необходимо для пациентов в исследовательских центрах в эндемичных странах (Япония и Меланезия, а также страны Карибского бассейна, Южной Америки, Центральной Америки и Африки к югу от Сахары)

Поражение установленной лимфомой ЦНС

Наличие в анамнезе или в настоящее время признаков клинически значимого заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения мозгового кровообращения, заболевания ЦНС и/или другого системного заболевания, которое, по мнению исследователя, исключает возможность участия пациента в исследовании или снижает вероятность предоставления им информированного согласия.

Предыстория или подтверждение редких наследственных проблем непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной

мальабсорбции

Вакцинация живой вакциной в течение 21 дня до рандомизации исследования

Крупная хирургическая операция в течение не более 21 дня до подписания формы информированного согласия (ICF), если пациент не выздоровел на момент подписания ICF

Любая системная антилимфомная и/или исследуемая терапия до начала C1D1, за исключением разрешенного лечения предварительной фазы.

Противопоказания к любому из отдельных компонентов R-CHOP, включая предшествующее получение антрациклинов

Беременность или лактация

Предыстория гиперчувствительности к любому компоненту R-CHOP, леналидомиду, соединениям, сходным по биологическому действию или химическому составу с тафаситамабом, IMiD® и/или вспомогательным веществам, содержащимся в составах исследуемых препаратов

Лечения пациентов

Каждый исследователь несет ответственность за обеспечение того, чтобы поставки исследуемого (-ых) лекарственного (-ых) препарата (-ов) (ИЛП) и других материалов клинического исследования от спонсора, полностью и правильно получали, регистрировали, обрабатывали и хранили безопасно и надлежащим образом в соответствии со всеми применимыми нормативными инструкциями, а также использовали в соответствии с данным протоколом клинического исследования и соответствующими планами.

Предварительная фаза лечения

Для пациентов, срочно нуждающихся в предварительной фазе лечения до начала исследуемого лечения C1D1, допускается применение стероидов (например, перорально преднизона от 25 до 100 мг/день или эквивалента) в течение не более 7 дней с ритуксимабом (375 мг/м²) или винкрестином (например, 1 мг) или без них после проведения исследований опухоли (визуализация, образцы крови) для скрининга.

Оценка исходного уровня с помощью ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ должна проводиться до введения кортикостероидов, ритуксимаба или винкрестина. Только в исключительных случаях и по усмотрению исследователя предварительная фаза лечения кортикостероидами может начинаться до проведения ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ исходного уровня.

Любая предварительная фаза лечения должна адекватно документироваться и обосновываться в исходных данных пациента и в eCRF. Примечание: если ритуксимаб или винкрестин вводят как часть предварительной фазы лечения, они должны быть пропущены в C1D1.

Фаза исследуемого лечения

Полный цикл лечения определяется как 21 календарный день, в течение которого тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-CHOP (экспериментальная группа) или

плацебо тафаситамаба (0,9% солевой раствор), плацебо леналидомида в дополнение к R-СНОР (контрольная группа) будут вводить в соответствии со следующим планом.

Премедикация перед инфузиями тафаситамаба/плацебо - профилактика IRR

Инфузии тафаситамаба/плацебо следует вводить пациентам с нормальной гидратацией после премедикации с пероральным приемом ацетаминофена (например, 650-1000 мг), антигистаминного препарата, такого как дифенгидрамина гидрохлорид (50-100 мг) и глюкокортикостероидов (например, 100 мг преднизона или преднизолона в/в или эквивалентное количество) за 30-60 минут до начала цикла 1. Примечание: в качестве компонента премедикации перед инфузией тафаситамаба/плацебо может использоваться доза стероидов в день 1, являющаяся частью СНОР (100 мг преднизона или преднизолона или эквивалентное количество, в/в или п/о).

Премедикация является обязательной для первого цикла (день 1, день 8, день 15). Для пациентов, у которых в течение первого цикла не выявляется IRR ≥ 2 степени/синдром высвобождения цитокинов (CRS) ≥ 1 степени на тафаситамаб, премедикация при последующих инфузиях антитела/плацебо будет необязательной по усмотрению исследователя. В противном случае премедикацию следует продолжать для последующих введений.

Премедикация перед инфузиями тафаситамаба/плацебо и ритуксимаба после возникновения аллергической реакции или гиперчувствительности 2 степени

Для последующих циклов премедикация для тафаситамаба/плацебо и ритуксимаба должна включать пероральный прием ацетаминофена (например, 650-1000 мг), антигистаминного препарата, такого как дифенгидрамина гидрохлорид (50-100 мг) и глюкокортикостероидов (например, 100 мг преднизона или преднизолона в/в или эквивалентное количество) за 30-60 минут до инфузии.

Экспериментальная группа: тафаситамаб плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР

Исследуемое лечение, состоящее из тафаситамаба плюс леналидомид и R-СНОР, будет проводиться в виде шести 21-дневных циклов (см. таблицу 11).

Таблица 11. Лечение тафаситамабом плюс леналидомид в дополнение к R-СНОР

Препарат	Доза	Дни дозирования (21-днев. цикл)
Тафасимаб	12 мг/кг в/в	1, 8, 15
Леналидомид*	25 мг/день п/о	1-10
Ритуксимаб или одобренный на местном уровне биоаналог**	375 мг/м ² в/в	1
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в	1

Винкристин	1,4 мг/м ² (макс. 2,0 мг всего) в/в	1
Преднизон/Преднизолон	100 мг/день п/о	1-5

Сокращения: в/в - внутривенно; п/о - перорально. *Леналидомид: пациенты будут самостоятельно принимать исходную дозу 25 мг леналидомида перорально ежедневно в дни 1-10 каждого 21-дневного цикла. Изменение дозы в связи с токсичностью разрешается в каждом цикле с шагом в 5 мг. Минимальная доза леналидомида составляет 10 мг.

**В течение всего исследования для одного пациента должен использоваться только один в/в препарат ритуксимаба, если возможно.

Контрольная группа: плацебо тафаситамаба и плацебо леналидомида в дополнение к R-СНОР

Исследуемое лечение, состоящее из плацебо тафаситамаба и плацебо леналидомида в дополнение к R-СНОР, будет проводиться в виде шести 21-дневных циклов (см. ниже таблицу 12).

Таблица 12. Лечение плацебо тафаситамаба и плацебо леналидомида в дополнение к R-СНОР

Препарат	Доза	Дни дозирования (21-днев. цикл)
Плацебо тафаситамаба (0,9% солевой раствор)	нд	1, 8, 15
Плацебо леналидомида	нд	1-10
Ритуксимаб или одобренный на местном уровне биоаналог*	375 мг/м ² в/в	1
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в	1
Винкристин	1,4 мг/м ² (макс. 2,0 мг всего) в/в	1
Преднизон/Преднизолон	100 мг/день п/о	1-5

Сокращения: в/в - внутривенно, п/о - перорально.

*В течение всего исследования для одного пациента должен использоваться только один в/в препарат ритуксимаба, если возможно.

Примечание: Все компоненты исследуемого лечения должны начинаться в один и тот же день, но максимально могут вводиться в течение 2 дней (например, инфузия тафаситамаба/плацебо в день 1 и начало R-СНОР в день 2). День 1 определяется с момента начала введения любого компонента исследуемого лечения. В рамках одного цикла введение тафаситамаба/плацебо может смещаться максимум на ± 2 дня. По возможности следует соблюдать интервал дозирования в 21 день между введениями R-

СНОР для поддержания интенсивности дозы R-СНОР. Каждая задержка дозы и изменение дозы любого компонента исследуемого препарата должны документироваться в eCRF.

Анализ эффективности

Все анализы эффективности будут проводиться в FAS для сравнения экспериментальной группы (тафаситамаб+леналидомид в дополнение к R-СНОР) против контрольной группы (плацебо тафаситамаба+плацебо леналидомида в дополнение к R-СНОР).

Для всех стратифицированных анализов информация о стратах будет основана на данных, полученных от IRT, которое использовалось для рандомизации.

Стратегия тестирования первичных и ключевых вторичных конечных критериев оценки

Первичным конечным критерием эффективности данного исследования является PFS, определяемое исследователем.

Ключевые вторичные конечные критерии оценки:

1. EFS по оценке исследователя
2. OS

Если для первичного конечного критерия оценки будет достигнута статистическая значимость, то ключевые вторичные конечные критерии оценки будут проверяться в FAS в иерархическом порядке, указанном выше.

Во время первичного анализа, когда наблюдается 274 события PFS по данным исследователя, ожидается наблюдение 311 событий EFS и 245 событий OS.

Промежуточный анализ OS будет проведен во время первичного анализа, когда будет отмечено 274 события PFS по данным исследователя, а окончательный анализ OS будет проведен в конце исследования.

Промежуточный и окончательный анализ OS будет проводиться только в том случае, если первичные и другие ключевые вторичные конечные критерии оценки преодолют 2-сторонний 5% уровень значимости. Для контроля ошибки типа I на уровне 0,05 будут использоваться групповые последовательные методы с использованием альфа-расходящейся функции с границей О'Брайена - Флеминга. Подробные данные статистических тестов для первичных и ключевых вторичных конечных критериев оценки обсуждаются ниже.

Первичный конечный критерий оценки

Как указано выше, первичный конечный критерий оценки эффективности представляет собой PFS, определяемую исследователем как время от даты рандомизации до первого случая прогрессирования или рецидива заболевания, оцененного исследователем с использованием критериев классификации Lugano 2014 при злокачественной лимфоме (Cheson et al. 2014), или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше.

Для пациентов, у которых не было прогрессирования, рецидива или смерти на дату отсечения клинических данных для анализа, PFS будет цензурироваться на дату

последней оценки заболевания, когда пациент будет установлен как свободный от прогрессирования. Если после визита исходного уровня не проведено ни одной оценки опухоли или все результаты оценки онкологии, полученные после исходного уровня, будут иметь общие ответы «не поддающиеся оценке», PFS будет цензурироваться на дату рандомизации. Если пациент начинает новое антилимфомное лечение (медикаментозное, радиотерапевтическое или хирургическое), датой цензурирования считается дата последней адекватной оценки опухоли до начала нового антилимфомного лечения или до даты отсечения, в зависимости от того, что наступит раньше.

Датой последней адекватной оценки опухоли является дата последней оценки опухоли с общим ответом CR, PR, SD. В этом случае при данной оценке используется последняя дата оценки онкологии.

Если прогрессирование заболевания было зафиксировано после двух или более отсутствующих или неадекватных оценок опухоли, то дата PFS будет цензурирована по дате последней оценки опухоли с общим ответом, представленным CR, PR или SD.

Первичный анализ исследования будет проверять равенство распределений PFS в группе лечения по сравнению с группой контроля:

H_0 : PFS экспериментальной группы = PFS контрольной группы по сравнению с H_A : PFS экспериментальной группы \neq PFS контрольной группы.

Вторичные конечные критерии оценки

Таблица 13. Ключевые вторичные конечные критерии оценки

Тип конечного критерия	Конечный критерий оценки	Определение	Тип конечного критерия
Ключевой вторичный - 1	EFS-INV	EFS-INV определяется как время от даты рандомизации до первого случая прогрессирования или рецидива заболевания, оцененного по INV с использованием критериев классификации Lugano 2014 при злокачественной лимфоме (Cheson et al. 2014), начиная от нового антилимфомного лечения (включающее медикаментозное лечение, облучение или хирургию) или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше.	Время до события

		Пациенты, у которых не было зарегистрировано прогрессирования или рецидива заболевания, начало нового лечения против DLBCL, не входящего в исследование, или смерть по любой причине, будут цензурироваться на дату последней доступной оценки ответа или на дату рандомизации, если оценка, проведенная после исходного уровня, отсутствует.	
Ключевой вторичный - 2	OS	ОВ определяется как период времени с даты рандомизации до даты смерти по какой-либо причине. Для пациентов, которые не умерли на дату отсечения для анализа, OS будет цензурирована на последнюю дату, когда было известно, что пациенты живы.	Время до события

Сокращения: DLBCL - диффузная крупноклеточная В-лимфома; EFS - бессобытийная выживаемость; INV - исследователь; OS - общая выживаемость.

Таблица 14. Другие вторичные конечные критерии оценки

Тип конечного критерия	Конечный критерий оценки	Определение	Тип конечного критерия
Вторичный - 1	Метаболическая, ПЭТ-отрицательная CR-частота на EOT по BIRC	Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR определяется как доля пациентов, достигших метаболических ПЭТ-отрицательных CR по критериям Lugano 2014 на основе результатов ПЭТ/КТ, выполненных в конце исследования по BIRC.	Двоичный
Вторичный - 2	Метаболическая, ПЭТ-отрицательная	Частота метаболических ПЭТ-отрицательных CR определяется	Двоичный

	CR-частота в EOT по INV	как доля пациентов, достигших метаболических ПЭТ-отрицательных CR по критериям Lugano 2014 на основе результатов ПЭТ/КТ, выполненных в конце исследования по оценке INV.	
Вторичный - 3	Статус MRD на EOT	Статус MRD по оценке внеклеточной цДНК на EOT.	Двоичный
Вторичный - 4	PFS через 3 года	Показатель PFS, рассчитанный по методу Каплана - Мейера через 36 месяцев после рандомизации. Для этого критерия конечной оценки будет учитываться ответ опухоли в по оценке INV.	КМ на основе двоичного
Вторичный - 5	EFS через 3 года по оценке INV	Частота EFS, рассчитанная по методу Каплана - Мейера через 36 месяцев после рандомизации. Для этого критерия конечной оценки будет учитываться ответ опухоли в по оценке INV.	КМ на основе двоичного
Вторичный - 6	OS через 3 года	Частота OS, рассчитанная по методу Каплана - Мейера через 36 месяцев после рандомизации.	КМ на основе двоичного
Вторичный - 7	ORR по оценке INV на EOT	ORR определяется как доля пациентов с CR или PR в соответствии с критериями Lugano 2014 на основании оценки по окончании лечения, проведенной INV.	Двоичный
Вторичный - 8	DoCR по оценке INV	Продолжительность CR определяется как период времени от даты первого появления документально подтвержденного CR до даты прогрессирования,	Время до события

		<p>рецидива, смерти от любой причины или начала следующего антилимфомного лечения в зависимости от того, что наступит раньше, для подгруппы пациентов с BOR из CR.</p> <p>Для пациентов, достигших CR, но не достигших прогрессирования, рецидива, смерти или начала нового антилимфомного лечения на момент проведения анализа, DoCR будет цензурироваться на дату последней оценки опухоли, когда известно, что пациент не имеет прогрессирования.</p> <p>Для этого критерия конечной оценки будет учитываться ответ опухоли в по оценке INV.</p>	
<p>Вторичный - 9</p>	<p>TTNT</p>	<p>TTNT определяется как время от даты рандомизации до начала следующей антилимфомной терапии (по любой причине, включая прогрессирование заболевания, токсичность лечения и предпочтения пациента) или смерти по любой причине, независимо от того, что наступит раньше.</p> <p>Пациенты без документально подтвержденного начала новой антинеопластической терапии или смерти до даты отсечения будут цензурированы по дате последнего контакта до даты отсечения.</p>	<p>Время до события</p>

Вторичный - 10	2-летняя частота рецидива в ЦНС	2-летняя частота рецидива с поражением ЦНС, по оценке INV.	КМ на основе двоичного
Вторичный - 11	EORTC QLQ-C30	<p>Время до ухудшения показателей физического функционирования и утомляемости по шкале EORTC QLQ-C30.</p> <p>В отношении физического функционирования и утомляемости EORTC QLQ-C30 клинически значимое ухудшение определяется как уменьшение или увеличение на ≥ 10 баллов соответственно, по сравнению с исходным уровнем (Osoba et al. 1998; Cocks et al., 2012).</p> <p>Пациенты без ухудшения состояния на дату отсечения клинических данных будут цензурированы по последней доступной оценке EORTC QLQ-C30.</p>	Время до события конечного критерия оценки
		<p>Доля пациентов в каждой группе, достигших клинически значимого улучшения физического функционирования и утомляемости по шкале EORTC QLQ-C30 в любой момент исследования.</p> <p>В отношении физического функционирования и утомляемости EORTC QLQ-C30 клинически значимое улучшение определяется как увеличение на ≥ 7 баллов и уменьшение на ≥ 9 баллов соответственно, по сравнению с исходным уровнем (Cocks et al.,</p>	Двоичный конечный критерий

		2012).	
		Сравнение связанных с лечением симптомов EORTC QLQ-C30 между двумя группами лечения.	Постоянный
Вторичный - 12	FACT-Lym	<p>Время до ухудшения.</p> <p>Для FACT-Lym LymS клинически значимое ухудшение определяется как уменьшение на ≥ 3 баллов от исходного уровня (Carter et al., 2008; Hlubocky et al., 2013).</p> <p>Пациенты без ухудшения состояния на дату отсечения клинических данных будут цензурированы по последней доступной оценке FACT-Lym.</p>	Время до события
		<p>Доля пациентов в каждой группе, достигших клинически значимого улучшения в любой момент исследования.</p> <p>Для FACT-Lym LymS клинически значимое улучшение определяется как увеличение на ≥ 3 баллов от исходного уровня (Carter et al., 2008; Hlubocky et al., 2013).</p>	Двоичный
		Сравнение связанных с лечением симптомов FACT-Lym между двумя группами лечения.	Постоянный

Сокращения: BIRC - слепой независимый наблюдательный комитет; BOR - лучший общий ответ; ЦНС - центральная нервная система; CR - полный ответ; КТ - компьютерная томография; EOT - окончание лечения; цоДНК - циркулирующая опухолевая ДНК; DFS - выживание без заболевания; DLBCL - диффузная крупноклеточная В-лимфома; DoCR - продолжительность полного ответа; EFS - бессобытийная выживаемость; EORTC - Европейская организация по исследованию и лечению рака; EOT - окончание лечения; FACT-Lym - функциональная оценка терапии рака для пациентов с лимфомой; LymS - подшкала оценки лимфомы. INV - исследователь; IRC - независимый наблюдательный комитет; КМ - по Каплану - Мейеру; MRD - минимальное остаточное заболевание; ORR -

частота общих ответов; OS - общая выживаемость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PFS - выживаемость без прогрессирования; TTNT - время до следующего антилимфомного лечения.

Исследовательские конечные критерии

Таблица 15. Обзор исследовательских конечных критериев оценки

Исследовательские конечные критерии	Определение/анализ
<p>Исследовательский анализ биомаркеров для следующих биомаркеров:</p> <p>Количество В-, Т- и NK-клеток в периферической крови</p> <p>Имунофенотипирование клеток периферической крови</p> <p>Количество иммунных клеток в опухолевой ткани</p> <p>Профиль экспрессии генов в опухолевой ткани</p> <p>Полуколичественная экспрессия CD19 и CD20 на опухолевых клетках</p> <p>Генетические мутации и генетические подтипы DLBCL</p> <p>Статус MRD по оценке внеклеточной цоДНК во время исследования</p>	<p>Будут проведены исследовательские анализы биомаркеров. Анализы будут оценивать фармакодинамику, прогностическую и/или предсказательную ценность биомаркеров-кандидатов. Будет изучаться связь между биомаркерами-кандидатами и отдельными показателями эффективности и безопасности, с лечением и независимо от лечения.</p>
PFS-BIRC	<p>PFS по определению BIRC, определяется как период времени от даты рандомизации до первого случая прогрессирования или рецидива заболевания по оценке BIRC с использованием критериев классификации Lugano 2014 для злокачественной лимфомы (Cheson et al. 2014), или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше.</p>
EFS-BIRC	<p>EFS-BIRC, определяется как период времени от даты рандомизации до первого случая прогрессирования или рецидива заболевания по оценке BIRC с</p>

	<p>использованием критериев классификации Lugano 2014 для злокачественной лимфомы (Cheson et al. 2014), начала нового курса антилимфомного лечения (включая медикаментозное, облучение или хирургическую операцию) или смерть по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше.</p> <p>Пациенты, у которых не было зарегистрировано прогрессирования или рецидива заболевания, начало нового лечения против DLBCL, не входящего в исследование, или смерть по любой причине, будут цензурироваться на дату последней адекватной оценки ответа или на дату рандомизации, если оценка, проведенная после исходного уровня, отсутствует.</p>
EQ-5D-5L	<p>EQ-5D-5L состоит из двух компонентов: профиля состояния здоровья из пяти пунктов, который оценивает мобильность, самообслуживание, привычную деятельность, боль или дискомфорт, а также тревогу или депрессию, и визуальной аналоговой шкалы, которая измеряет общее состояние здоровья. Опубликованные системы оценивания позволяют создать единую составную оценку состояния здоровья пациента.</p>

Сокращения: цоДНК - циркулирующая опухолевая ДНК; DLBCL - диффузная крупноклеточная В-лимфома; MRD - минимальное остаточное заболевание; NKCC - число естественных клеток-киллеров.

Анализ подгрупп для конечных критериев оценки эффективности

Анализ подгрупп будет проведен для следующих конечных критериев оценки для следующих подгрупп (**таблица 16**):

Таблица 16. Обзор анализа конечных критериев оценки эффективности по подгруппам

Конечные критерии оценки	Предварительно выбранные подгруппы
1. PFS-INV 2. EFS-INV 3. OS	1. Подтип СОО: На основе данных ИГХ/алгоритма Hans (GCB против не GCB) На основе GEP (GCB против ABC против неклассифицируемых) 2. Гистологические подтипы (DLBCL NOS против HGBL против других подтипов). 3. Высокое число НК-клеток в периферической крови по сравнению с низким числом НК-клеток в периферической крови, определяемым как ≤ 115 НК-клеток/мкл 4. Тип препарата ритуксимаба. 5. Возраст (< 65 лет против ≥ 65 лет) 6. Пол (мужской против женского). 7. Раса. 8. Этническая группа. 9. Фактор стратификации IPI 3/aaIPI 2 против IPI 4-5/ aaIPI. 10. Фактор стратификации по географическому региону (Западная Европа, США, Канада и Австралия по сравнению с Азией или по сравнению с остальным миром [3 группы]).

Сокращения: aaIPI - скорректированный по возрасту международный прогностический индекс; СОО - клетка происхождения; DLBCL - диффузная крупноклеточная В-лимфома; EFS - бессобытийная выживаемость; GCB - зародышевый центр В-клеточного типа; HGBL - двойная или тройная лимфома; ИГХ - иммуногистохимия; INV - исследователь; IPI - международный прогностический индекс; NOS - без дополнительных уточнений; OS - общая выживаемость; PFS - выживаемость без прогрессирования.

Для анализа подгрупп анализ конечного критерия оценки будет повторен в пределах подгрупп, после чего будет использована модель, включающая также

взаимодействие типов лечения по подгруппам.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, включающая антитело к CD19 и R-CHOP для применения при лечении пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL).

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту терапевтического количества:

антитела к CD19;
ритуксимаба;
циклофосфамида;
доксорубицина;
винкристина; и
преднизона или преднизолона.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 2 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

антитела к CD19 в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

4. Фармацевтическая комбинация по п. 3 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов данной комбинации.

5. Фармацевтическая комбинация по п. 3 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов данной комбинации.

6. Фармацевтическая комбинация по п. 2 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту комбинации из:

антитела к CD19;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

7. Фармацевтическая комбинация по п. 5 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла комбинации из:

антитела к CD19 в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;

циклофосфида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

8. Фармацевтическая комбинация по п. 7 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов данной комбинации.

9. Фармацевтическая комбинация по п. 7 для применения при лечении пациентов с DLBCL, включающем введение пациенту в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов данной комбинации.

10. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 вводят в дозе от 8 мг/кг до 40 мг/кг массы тела.

11. Фармацевтическая комбинация по п. 9 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг массы тела.

12. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем фармацевтическая комбинация дополнительно содержит леналидомид.

13. Фармацевтическая комбинация по п. 12 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем леналидомид вводят в дозе 25 мг/кг массы тела.

14. Фармацевтическая комбинация по п. 12 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем леналидомид вводят пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла в дозе 25 мг/кг массы тела в каждый из дней от 1 до 10 из 21-дневного цикла.

15. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, дополнительно включающем введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или пегилированного G-CSF.

16. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем введение комбинации приводит к полному ответу (CR) у пациента.

17. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов, в которой антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, причем:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYVMN (SEQ ID NO:1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность NPYNDG (SEQ ID NO:2); и

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3); и

при этом антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, причем:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO:5); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6).

18. Фармацевтическая комбинация по п. 17 для применения при лечении пациентов с DLBCL, в которой домен VH содержит аминокислотную последовательность EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:7), и домен VL содержит аминокислотную последовательность DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

19. Фармацевтическая комбинация по п. 18 для применения при лечении пациентов с DLBCL, в которой антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTQVVDLWNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

20. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты являются пациентами с ранее нелеченной DLBCL.

21. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты до начала введения имеют статус по Международному прогностическому индексу (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

22. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты до начала введения

имеют DLBCL III стадии или IV стадии.

23. Фармацевтическая комбинация по любому из предыдущих пунктов для применения при лечении пациентов с DLBCL, в которой антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб.

24. Способ лечения пациента с DLBCL, включающий введение пациенту фармацевтической комбинации в соответствии с любым из предыдущих пунктов.

25. Способ лечения неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий введение субъекту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, связывающегося с человеческим CD19, леналидомида и ритуксимаба.

26. Способ по п. 25, в котором антитело содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, причем:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYVMN (SEQ ID NO:1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность NPYNDG (SEQ ID NO:2); и

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3); и

при этом антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, причем:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO:5); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6).

27. Способ по п. 25 или п. 26, в котором домен VH содержит аминокислотную последовательность

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:7), и домен VL содержит аминокислотную последовательность
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID
NO:8).

28. Способ по любому из пп. 25-27, в котором антитело содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAP

ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPKEKTISKTKGQPREPQVY
 TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область
 легкой цепи
 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
 NSGVPRDRFSGSGSGTEFTLTISISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPS
 VFIKPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
 LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

29. Способ по любому из пп. 25-28, в котором у субъекта-человека имеется неходжкинская лимфома.

30. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому.

31. Способ по п. 30, в котором фолликулярная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому.

32. Способ по п. 30 или п. 31, в котором фолликулярная лимфома представляет собой фолликулярную лимфому гистологически подтвержденной степени 1, 2 или 3а.

33. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой лимфому маргинальной зоны.

34. Способ по п. 33, в котором лимфома маргинальной зоны представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны.

35. Способ по п. 33 или п. 34, в котором лимфома маргинальной зоны представляет собой гистологически подтвержденную лимфому маргинальной зоны лимфоузлов, лимфому маргинальной зоны селезенки или экстранодальную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками.

36. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

37. Способ по п. 36, в котором диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому.

38. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

39. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками.

40. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта.

41. Способ по п. 29, в котором неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому.

42. Способ по любому из пп. 25-28, в котором у субъекта-человека имеется хронический лимфоцитарный лейкоз.

43. Способ по любому из пп. 25-28, в котором у субъекта-человека имеется острый лимфобластный лейкоз.

44. Способ по любому из пп. 25-43, в котором антитело вводят внутривенно.

45. Способ по любому из пп. 25-43, в котором антитело вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг.

46. Способ по любому из пп. 25-43, в котором антитело вводят внутривенно по меньшей мере один раз в две недели в дозе 12 мг/кг.

47. Способ по любому из пп. 25-43, в котором антитело вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг в соответствии со следующим графиком:

в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла;

в дни 1, 8, 15 и 22 второго 28-дневного цикла;

в дни 1, 8, 15 и 22 третьего 28-дневного цикла; и

в дни 1 и 15 четвертого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 дополнительных последующих 28-дневных циклов.

48. Способ по любому из пп. 25-47, в котором ритуксимаб вводят внутривенно.

49. Способ по любому из пп. 25-47, в котором ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м².

50. Способ по любому из пп. 25-47, в котором ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² в соответствии со следующим графиком:

в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла; и

в день 1 второго 28-дневного цикла и в день 1 дополнительных последующих 28-дневных циклов.

51. Способ по любому из пп. 25-50, в котором леналидомид вводят перорально.

52. Способ по любому из пп. 25-50, в котором леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг.

53. Способ по любому из пп. 25-50, в котором леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг в дни 1-21 повторных 28-дневных циклов.

54. Антитело к CD19 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем лечение также включает R-CHOP.

55. Антитело к CD19 по п. 54 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту вводят терапевтическое количество:

антитела к CD19;

ритуксимаба;

циклофосфамида;

доксорубицина;

винкристина; и

преднизона или преднизолона.

56. Антитело к CD19 по п. 55 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла вводят комбинацию из:

антитела к CD19 в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

57. Антитело к CD19 по п. 56 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов вводят данную комбинацию.

58. Антитело к CD19 по п. 56 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов вводят данную комбинацию.

59. Антитело к CD19 по п. 55 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту вводят комбинацию из:

антитела к CD19;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м²;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м²;
доксорубицина в дозе 50 мг/м²;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м²; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг.

60. Антитело к CD19 по п. 58 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла вводят комбинацию из:

антитела к CD19 в день 1, день 8 и день 15 из 21-дневного цикла;
ритуксимаба в дозе 375 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
циклофосфамида в дозе 750 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
доксорубицина в дозе 50 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла;
винкристина в дозе от 1,4 до 2,0 мг/м² в день 1 из 21-дневного цикла; и
преднизона или преднизолона в дозе 100 мг в каждый из дней с 1 по 5 из 21-дневного цикла.

61. Антитело к CD19 по п. 60 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере трех 21-дневных циклов вводят данную комбинацию.

62. Антитело к CD19 по п. 60 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенту в течение по меньшей мере шести 21-дневных циклов вводят данную комбинацию.

63. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-62 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 вводят в дозе от 8 мг/кг до 40 мг/кг массы тела.

64. Антитело к CD19 по п. 62 для применения при лечении пациентов с DLBCL,

причем антитело к CD19 вводят в дозе 12 мг/кг массы тела.

65. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-64 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем лечение дополнительно включает леналидомид.

66. Антитело к CD19 по п. 65 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем леналидомид вводят в дозе 25 мг/кг массы тела.

67. Антитело к CD19 по п. 65 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем леналидомид вводят пациенту в течение по меньшей мере одного 21-дневного цикла в дозе 25 мг/кг массы тела в каждый из дней от 1 до 10 из 21-дневного цикла.

68. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-67 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем лечение дополнительно включает гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или пегилированный G-CSF.

69. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-68 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем введение комбинации приводит к полному ответу (CR) у пациента.

70. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-69, причем антитело содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYVMN (SEQ ID NO:1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность NPYNDG (SEQ ID NO:2); и

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3); и

при этом антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, причем:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO:4);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO:5); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6).

71. Антитело к CD19 по п. 70 для применения при лечении пациентов с DLBCL, в котором домен VH содержит аминокислотную последовательность EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGQGLT VTVSS (SEQ ID NO:7), и домен VL содержит аминокислотную последовательность DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

72. Антитело к CD19 по п. 71 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 содержит область тяжелой цепи

EVQLVESGGGLV KPGGSLKLS CAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
 YNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMY YCARGTYYYGTRVFDYW
 GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
 PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSG
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и
 область легкой цепи
 DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNL
 NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV
 FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

73. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-72 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты являются пациентами с ранее нелеченной DLBCL.

74. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-73 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты до начала введения имеют статус по Международному прогностическому индексу (IPI) равный 2-5, 3-5, 4-5, 3-4, 3, 4 или 5.

75. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-74 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем пациенты до начала введения имеют DLBCL III стадии или IV стадии.

76. Антитело к CD19 по любому из пп. 54-75 для применения при лечении пациентов с DLBCL, причем антитело к CD19 представляет собой тафаситамаб.

77. Антитело к CD19 для применения при лечении пациента с DLBCL.

78. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения при лечении неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого лимфобластного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта-человека, причем субъекту-человеку вводят терапевтически эффективное количество антитела, связывающегося с человеческим CD19, леналидомида и ритуксимаба.

79. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 78, причем антитело содержит переменный домен тяжелой цепи (VH), содержащий определяющую комплементарность область (CDR)1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом:

CDR1 VH содержит аминокислотную последовательность SYVMN (SEQ ID NO:1);

CDR2 VH содержит аминокислотную последовательность NPYNDG (SEQ ID NO:2); и

CDR3 VH содержит аминокислотную последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO:3); и

при этом антитело содержит переменный домен легкой цепи (VL), содержащий CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, причем:

CDR1 VL содержит аминокислотную последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY

(SEQ ID NO:4);

CDR2 VL содержит аминокислотную последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO:5); и

CDR3 VL содержит аминокислотную последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO:6).

80. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 78 или п. 79, в котором домен VH содержит аминокислотную последовательность EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7), и домен VL содержит аминокислотную последовательность DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID NO:8).

81. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-80, причем антитело содержит область тяжелой цепи EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGT KYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYYGTRVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11) и область легкой цепи

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNL NSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

82. Антитело, связывающееся с человеческим CD19 для применения по любому из пп. 78-81, причем у субъекта-человека имеется неходжкинская лимфома.

83. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой фолликулярную лимфому.

84. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 83, причем фолликулярная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную фолликулярную лимфому.

85. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 83 или п. 84, причем фолликулярная лимфома представляет собой фолликулярную лимфому гистологически подтвержденной степени 1, 2 или 3а.

86. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой лимфому маргинальной зоны.

87. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 86, причем лимфома маргинальной зоны представляет собой рецидивирующую/рефрактерную лимфому маргинальной зоны.

88. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 86 или п. 87, причем лимфома маргинальной зоны представляет собой гистологически подтвержденную лимфому маргинальной зоны лимфоузлов, лимфому маргинальной зоны селезенки или экстранодальную лимфому маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.

89. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

90. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 89, причем диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой рецидивирующую/рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому.

91. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

92. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.

93. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 82, причем неходжкинская лимфома представляет собой лимфому Беркитта.

94. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по п. 29, причем неходжкинская лимфома представляет собой мантийноклеточную лимфому.

95. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 25-28, причем у субъекта-человека имеется хронический лимфоцитарный лейкоз.

96. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-81, причем у субъекта-человека имеется острый лимфоцитарный лейкоз.

97. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-96, причем антитело вводят внутривенно.

98. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-96, причем антитело вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг.

99. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-96, причем антитело вводят внутривенно по меньшей мере один раз в две недели в дозе 12 мг/кг.

100. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому из пп. 78-96, причем антитело вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг в соответствии со следующим графиком:

- в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла;
- в дни 1, 8, 15 и 22 второго 28-дневного цикла;

в дни 1, 8, 15 и 22 третьего 28-дневного цикла; и
в дни 1 и 15 четвертого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 дополнительных
последующих 28-дневных циклов.

101. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-100, причем ритуксимаб вводят внутривенно.

102. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-100, причем ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м².

103. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-100, причем ритуксимаб вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² в соответствии со
следующим графиком:

в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла; и
в день 1 второго 28-дневного цикла и в день 1 дополнительных последующих 28-
дневных циклов.

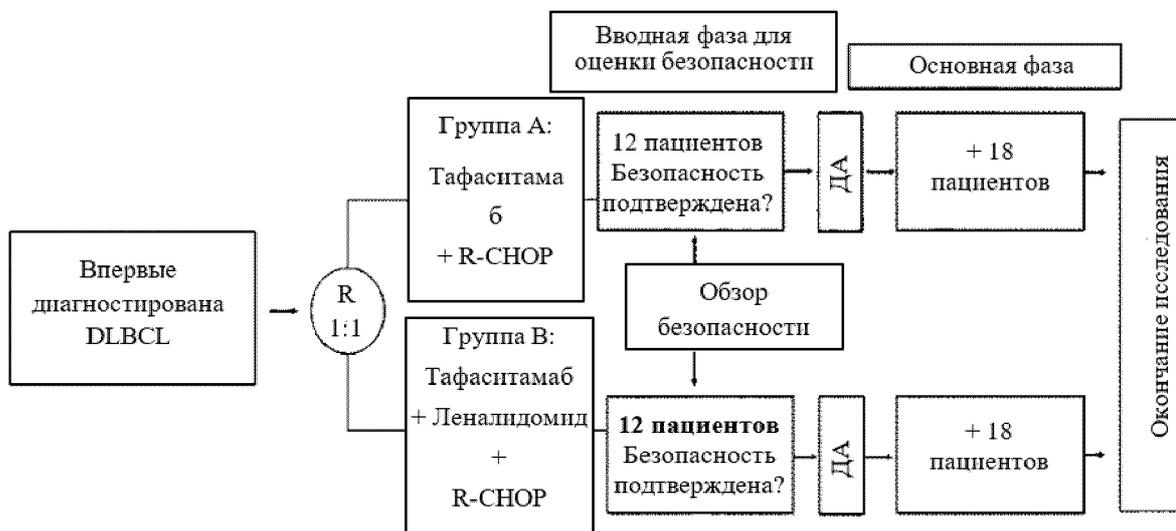
104. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-103, причем леналидомид вводят перорально.

105. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-103, причем леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг.

106. Антитело, связывающееся с человеческим CD19, для применения по любому
из пп. 78-103, причем леналидомид вводят перорально в дозе 20 мг в дни 1-21 повторных
28-дневных циклов.

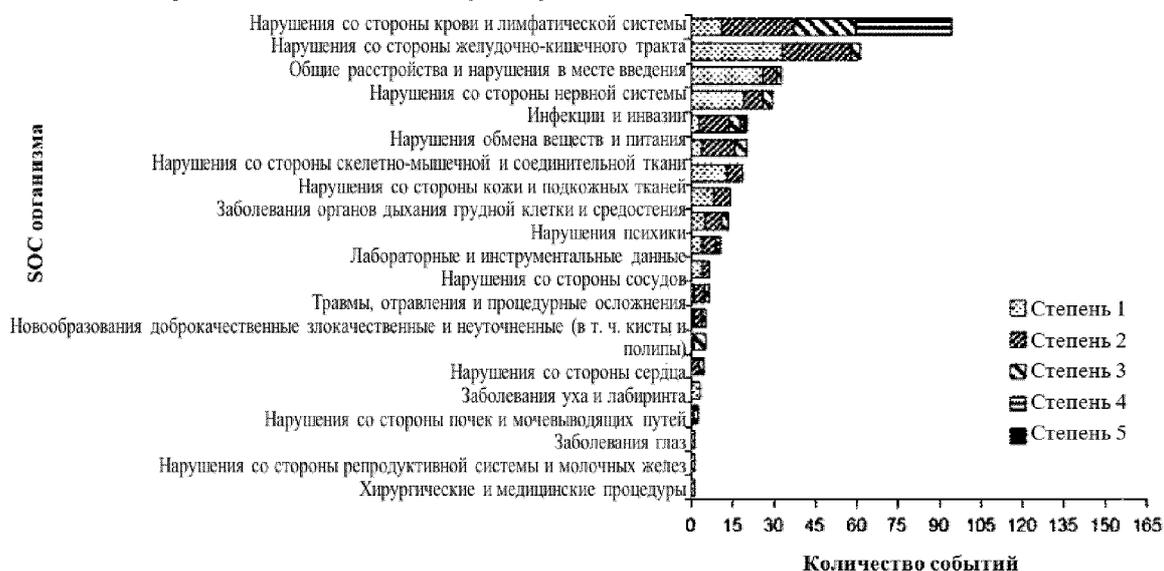
По доверенности

ФИГУРА 1: Дизайн исследования



ФИГУРА 2 НЯСЛ по классам систем органов (SOC)

Тафаситамаб + R-CHOP (n=33)

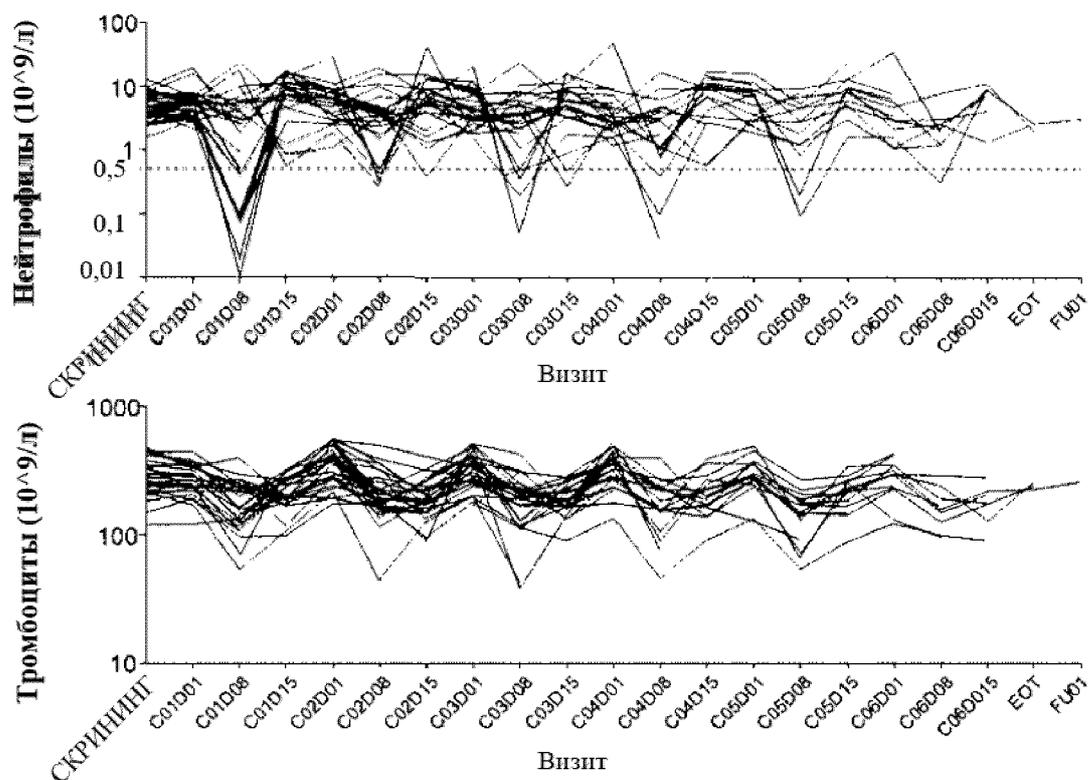


Тафаситамаб + леналидомид + R-CHOP (n=33)

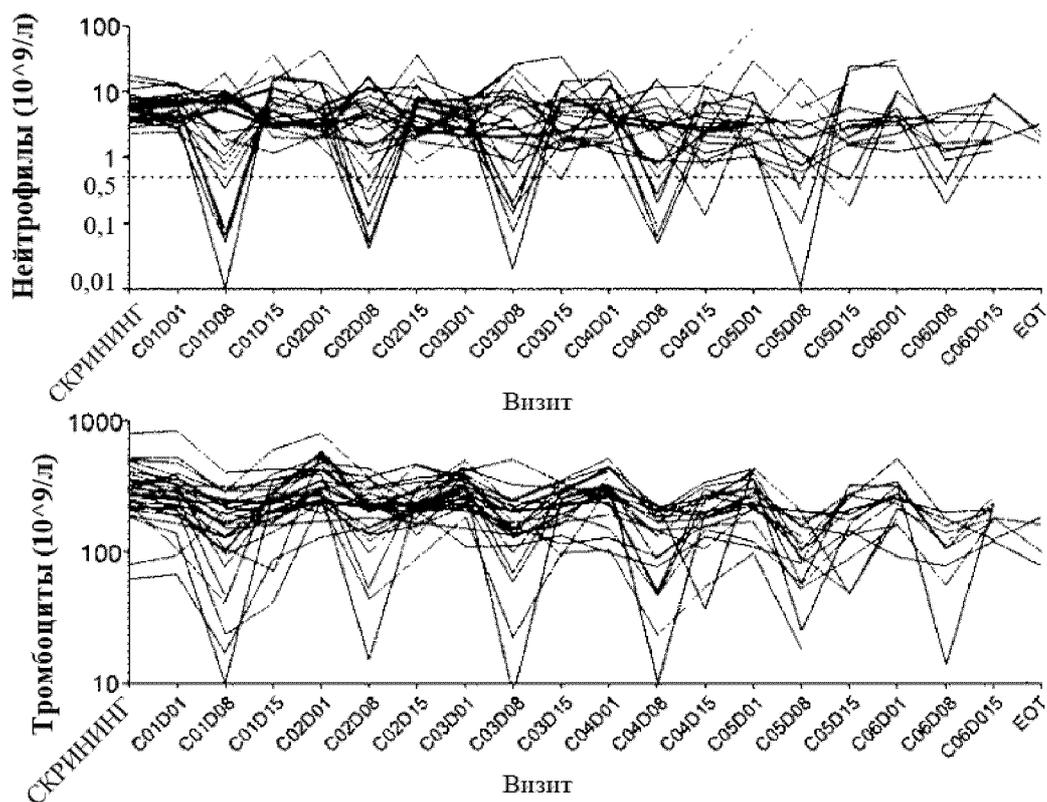


ФИГУРА 3 Абсолютные числа нейтрофилов и тромбоцитов по циклам

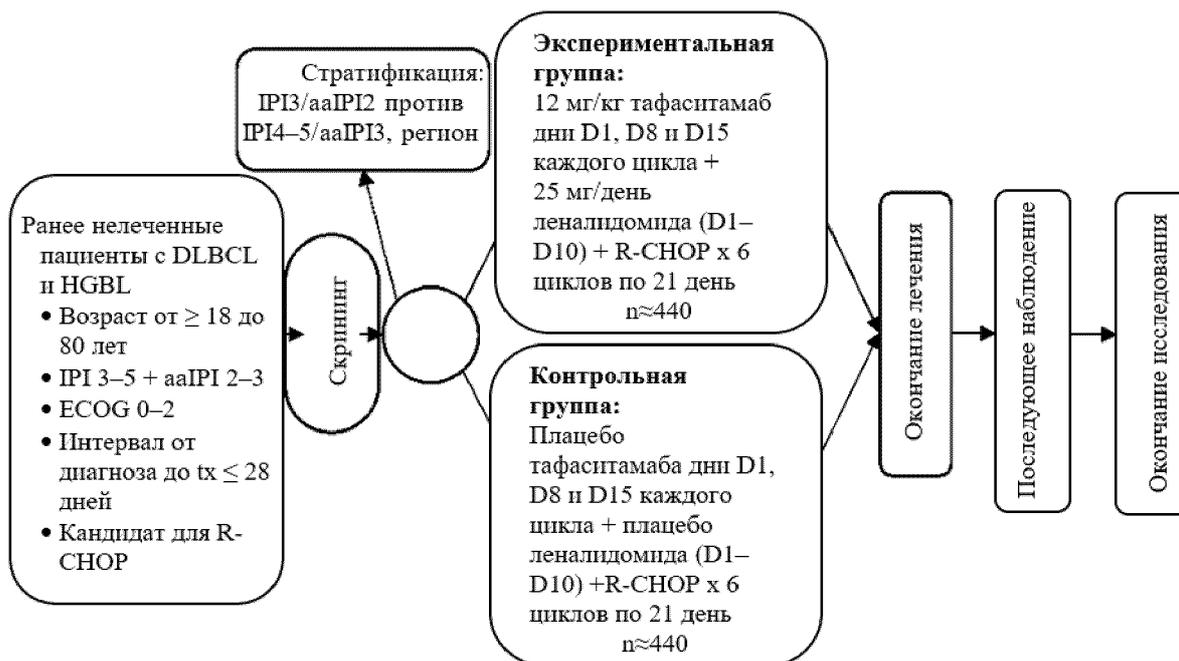
Тафаситамаб + R-СНОР (n=33)



Тафаситамаб + леналидомид + R-СНОР (n=33)



ФИГУРА 4 Дизайн полного исследования



ФИГУРА 5 Схема исследования

