

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392614 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.20

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ 2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА

(31) 63/177,616

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.21

Буххольц Тоня Дж., Пурдехнад  
Майкл, Пата Полиана Альвес, Ву Фан  
(US)

(33) US

(86) PCT/US2022/025460

(87) WO 2022/226011 2022.10.27

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН;  
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US)

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина  
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) В настоящем документе предложены способы применения (S)-2-(2,6-диоксипиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом в лечении, предотвращении или управлении течением неходжкинской лимфомы.

A1

202392614

202392614

A1

**СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ 2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИОИНДОЛИН-1,3-ДИОНА**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/177616, поданной 21 апреля 2021 года, содержание которой включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0002] В настоящем документе предложены способы применения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом для лечения, предотвращения или управления течением неходжкинской лимфомы.

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0003] Онкологическое заболевание главным образом характеризуется повышением числа аномальных клеток, происходящих из определенной нормальной ткани, инвазией этих аномальных клеток в расположенные рядом ткани или переносом злокачественных клеток с лимфотокком или кровотоком в регионарные лимфоузлы и метастазированием. Клинические данные и молекулярно-биологические исследования указывают на то, что онкологическое заболевание представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые при определенных условиях могут прогрессировать до новообразований. Злокачественное новообразование может развиваться клоногенно и приобретать возрастающую способность к инвазии, росту, метастазированию и неоднородности, особенно в условиях, когда неопластические клетки выходят из-под контроля иммунной системы хозяина. Современная терапия рака может включать хирургическое вмешательство, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию для устранения неопластических клеток у пациента. Последние достижения в области средств терапии рака обсуждаются в Rajkumar и др. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 628–630 (2014).

[0004] Все современные подходы к терапии рака несут в себе существенные недостатки для пациента. Хирургическое вмешательство, например, может быть противопоказано по состоянию здоровья пациента или может быть неприемлемо для

пациента. Кроме того, хирургическое вмешательство может приводить к неполному удалению неопластической ткани. Лучевая терапия эффективна только только в том случае, когда неопластическая ткань проявляет более высокую чувствительность к облучению, чем нормальная ткань. Лучевая терапия также часто может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональная терапия редко применяется в виде единственного средства. Хотя гормональная терапия может и быть эффективной, ее часто применяют для предупреждения или задержки рецидива рака после того, как другие средства лечения привели к удалению большинства раковых клеток.

[0005] Что касается химиотерапии, то существуют различные химиотерапевтические средства, применяемые для лечения рака. Большинство химиотерапевтических препаратов рака действуют путем подавления синтеза ДНК, прямо или косвенно ингибируя биосинтез предшественников дезоксирибонуклеотида трифосфата, чтобы предотвратить репликацию ДНК и сопутствующее деление клеток. Gilman и др., Goodman and Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

[0006] Несмотря на широкий выбор химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков. Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Почти все химиотерапевтические средства токсичны, и химиотерапия вызывает значительные и часто опасные побочные эффекты, в том числе сильную тошноту, угнетение функции костного мозга и иммуносупрессию. Кроме того, даже при введении комбинаций химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки устойчивы или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. Фактически клетки, устойчивые к конкретным химиотерапевтическим средствам, применяемым в схеме лечения, часто оказываются устойчивыми к другим лекарственным средствам, даже если эти средства действуют по механизму, отличающемуся от механизма действия лекарственных средств, применяемых при определенном лечении. Это явление называют плейотропной лекарственной устойчивостью или множественной лекарственной устойчивостью. В следствие лекарственной устойчивости многие виды рака оказываются или становятся невосприимчивыми к стандартным схемам химиотерапевтического лечения.

[0007] Неходжкинская лимфома (НХЛ) является пятым по распространенности раком как у мужчин, так и у женщин в США. По оценкам в 2012 году в мире диагноз НХЛ был поставлен 385700 пациентам, и примерно 199700 пациентов умерли в результате

этого заболевания. Torre, L.A. и др. Global cancer statistics, 2012; *CA Cancer J. Clin.* 65, 87-108 (2015). НХЛ является гетерогенным заболеванием, включающим различные В-клеточные и Т-клеточные подтипы лимфомы, которые в совокупности составляют примерно 4% всех новых случаев рака в Соединенных Штатах (США) и составляют 3% случаев смерти от рака. Большинство случаев НХЛ (80-90%) имеют В-клеточное происхождение, а подавляющее большинство остальных случаев представляют собой Т-клеточные лимфомы. Распространенными подтипами НХЛ являются диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), мантийноклеточная лимфома (МКЛ) и первичная лимфома центральной нервной системы (ПЦНС).

[0008] Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным подтипом НХЛ, на долю которого приходится до 30% новых диагностированных случаев, и клинически классифицируется как агрессивная лимфома. Применение ритуксимаба и комбинированной химиотерапии в схеме лечения позволило вылечивать свыше 50% пациентов, страдающих ДВКЛ. Однако, у более чем 30% пациентов с ремиссией в конечном счете наступает рецидив. Для пациентов, у которых наблюдается рецидив заболевания, способы лечения ДВКЛ второй линии менее четко определены и часто неэффективны для долгосрочного контроля заболевания. У пациентов, получивших 2 или более линии терапии, и у которых наблюдается рецидив и/или отсутствие ответа на лечение, и для которых не доступна потенциально исцеляющая терапия из-за их преклонного возраста или плохого общего состояния, ДВКЛ остается неизлечимым заболеванием, для которого необходимы клинические исследования. Новые подходы в терапии по-прежнему востребованы.

[0009] Частота заболеваемости фолликулярной лимфомой (ФЛ) с поправкой на возраст в 2011-2012 годах в США составляла 3,4 случаев на 100 000 человек. Для пациентов с рецидивирующей или рефректорной (р/р) не существует стандартного лечения. Несмотря на усилия и достижения в терапии первой линии пациенты с ФЛ продолжают испытывать повторяющиеся рецидивы, и им требуется дальнейшее лечение. Системные противораковые для терапии второй линии также рассматриваются способы лечения первой линии; в последнее время варианты терапий второй линии или более поздние варианты лечения могут включать в себя не требующие химиотерапии схемы лечения, которые находятся в стадии разработки и могут стать стандартными в ближайшем будущем. При терапии третьей линии, для пациентов, которые не отвечают на основанную на ритуксимабе схему и испытывают рецидивы или не отвечают на

дополнительную терапию, варианты лечения ограничены и прогноз неутешителен. Существует высокая неудовлетворенная медицинская потребность в разработке нового лечения ФЛ для пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, и для которых исчерпаны все варианты лечения, необходимые для ремиссии заболевания.

[0010] Примерно 6% всех новых случаев лимфомы ежегодно составляет мантийноклеточная лимфома (МКЛ). С поправкой на возраст частота заболеваемости мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) в 2011-2012 годах в США составляла 0,8 случаев на 100 000 человек. Несмотря на несколько доступных терапий первой линии для МКЛ с длительным ответом, МКЛ остается неизлечимым В-клеточным злокачественным образованием. Пациентов с МКЛ часто лечат комбинациями ритуксимаб-химиотерапия с консолидирующей пересадкой стволовых клеток или без нее. Рецидив типичен, и со временем МКЛ становится все более устойчива к терапии.

[0011] С поправкой на возраст частота заболеваемости первичной лимфомой центральной нервной системы (ПЛЦНС) в 2011-2012 годах в США составляла 0,3 случаев на 100 000 человек. Несмотря на высокую частоту ответа на первоначально высокую дозу метотрексата в основанной на (HD-MTX) схеме, рецидив происходит у более чем половины респондентов. После рецидива прогноз при ПЛЦНС остается плохим. Срочно необходимы новые терапевтические средства, которые проникали бы в ЦНС, имели бы улучшенную эффективность и приемлемый профиль токсичности.

[0012] По-прежнему существует значительная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, профилактики и управления течением НХЛ, особенно в случае НХЛ, при которой нет положительного ответа на стандартные способы лечения, такие как хирургия, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия, с уменьшением или предотвращением токсичности и/или побочных эффектов, связанных с традиционной терапией.

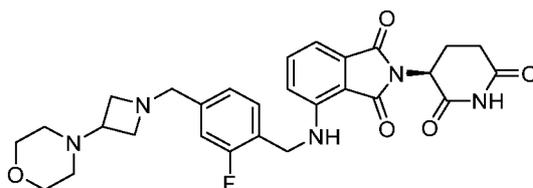
[0013] Цитирование или указание какой-либо ссылки в данном разделе этой заявки не должно истолковываться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] В настоящем документе предложены способы применения (S)-2-(2,6-диоксиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со

вторым терапевтическим средством для лечения, предотвращения или управления течением НХЛ. Вторым терапевтическим средством является тафаситамаб, обинутузумаб, или таземетостат.

[0015] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения НХЛ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является тафаситамаб, обинутузумаб или таземетостат.

[0016] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения НХЛ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества гидрохлоридной соли соединения формулы (I) в комбинации со вторым средством, предложенным в данном документе.

[0017] В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) или первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС). В определенных вариантах осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную НХЛ.

[0018] Варианты осуществления настоящего изобретения можно понять более полно, обратившись к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0019] Если не определено иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом средней квалификации в данной области техники. Все

патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае наличия множества определений термина в данном документе преимущественную силу имеют те из них, которые представлены в этом разделе, если не указано иное.

[0020] Как это используется в данном документе, а также в спецификации и приложенной формуле изобретения, термины в единственном числе, а также упоминания в единственном числе, включают множественное число, если контекст четко не указывает на иное.

[0021] В настоящем документе термины «содержащий» и «включающий» могут быть взаимозаменяемыми. Термины «содержащий» и «включающий» следует истолковывать как указывающие на наличие указанных признаков или компонентов, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» призваны включать примеры, охватываемые термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может быть использован вместо терминов «содержащий» и «включающий» для представления более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[0022] Термин «состоящий из» означает, что предмет имеет не менее 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из сферы охвата любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не имеют существенного значения для достижения технического эффекта.

[0023] Термин «или» в контексте данного документа, должен толковаться как включающий термин «или», означающий любое одно из перечисленного или любое их сочетание. Таким образом, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей природе является взаимоисключающей.

[0024] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая(-ые) соль(и)» относится к соли, приготовленной из приемлемой для фармацевтической промышленности нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически

приемлемые соли присоединения в основания, указанные в настоящем документе, включают, помимо прочего, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглюмина (N-метил-глюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактуронозная, глюконозная, глюкуронозная, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфонокислота. Другие хорошо известны из уровня техники, см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0025] В контексте данного документа, и если не указано иное, термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает один стереоизомер соединения, который практически не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение с одним хиральным центром практически не будет содержать противоположного ему энантиомера. Стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, практически не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит массовую долю более примерно 80% одного стереоизомера соединения и менее примерно 20% других стереоизомеров соединения, массовую долю более примерно 90% одного стереоизомера соединения и менее примерно 10% других стереоизомеров соединения, массовую долю более примерно 95% одного стереоизомера соединения и менее примерно 5% других стереоизомеров соединения или массовую долю более примерно 97% одного стереоизомера соединения и менее примерно 3% других стереоизомеров соединения. Соединения могут содержать хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, отдельных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в предложенные в данном документе варианты осуществления, включая их смеси.

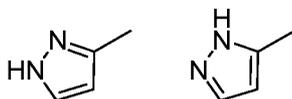
[0026] Использование стереоизомерно чистых форм таких соединений, а также использование смесей этих форм охвачены приведенными в данном документе

вариантами осуществления. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, могут быть использованы в предложенных в данном документе способах и составах. Такие изомеры могут быть асимметрически синтезированы или разделены с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные средства для разделения. См., например, Jacques, J., и др., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., и др., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* стр. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Вайнхайм, Германия, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0027] Следует понимать, что содержащиеся в данном документе соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь либо (*R*), либо (*S*) конфигурацию, либо быть их смесью. Следует понимать, что хиральные центры соединений, указанных в данном документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что введение соединения в его (*R*) форме в случае соединений, подвергающихся эпимеризации *in vivo*, эквивалентно введению соединения в его (*S*) форме.

[0028] Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)-, или (*D*)- и (*L*)-изомеры можно получать, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или их можно разделять с помощью обычных методик, таких как хроматография на хиральной неподвижной фазе.

[0029] Термин «таутомеры» означает изомерные формы соединения, находящиеся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут отличаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым веществом или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



[0030] Как легко поймёт специалист в данной области техники, таутомеризм могут демонстрировать разнообразные функциональные группы и другие структуры, и все таутомеры соединения охвачены соединением данного изобретения.

[0031] Следует также отметить, что представленное здесь соединение может содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов на одном или нескольких атомах. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), или они могут быть обогащены изотопами, например дейтерием ( $^2\text{H}$ ), углеродом-13 ( $^{13}\text{C}$ ) или азотом-15 ( $^{15}\text{N}$ ). Используемый в данном документе термин «изотополог» представляет собой обогащенное изотопом соединение. Термин «обогащенное изотопом» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. «Обогащенное изотопом» может также относиться к соединению, содержащему по крайней мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличающимся от встречающегося в природе изотопного состава этого атома. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Меченые радиоактивным изотопом и обогащенные изотопом соединения применимы в качестве терапевтических средств, например, противораковых терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединения независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, охвачены соединением данного изобретения. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предложены изотопологи соединений, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 ( $^{13}\text{C}$ ) и/или азотом-15 ( $^{15}\text{N}$ ). В данном контексте «дейтерированный» означает соединение, в котором по крайней мере один водород (H) заменен на дейтерий (обозначается буквой D или  $^2\text{H}$ ), т.е. соединение обогащено дейтерием по крайней мере по одному положению.

[0032] Понятно, что, независимо от стереомерного или изотопного состава, каждое из указанных в данном документе соединений может быть представлено в виде любой из фармацевтически приемлемых солей, предложенных в данном документе. Также понятно, что изотопный состав может изменяться независимо от стереомерного состава каждого соединения, предложенного в данном документе. Кроме того, в то время как изотопный состав ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем

соединении или его соли, в остальном он может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения.

[0033] Следует отметить, что в случае расхождения между изображенной структурой и названием этой структуры, то изображенная структура имеет преобладающее значение.

[0034] В данном контексте, если не указано иное, термин «осуществление лечения» означает полное или частичное облегчение течения нарушения, заболевания или болезненного состояния или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или болезненным состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение самой(-их) причины(причин) нарушения, заболевания или болезненного состояния.

[0035] В данном контексте, и если не указано иное, термин «предупреждение» означает способ полной или частичной задержки и/или предотвращения начала развития, рецидива или распространения нарушения, заболевания или болезненного состояния, исключение возможности возникновения у субъекта нарушения, заболевания или болезненного состояния, или снижение у субъекта риска возникновения нарушения, заболевания или болезненного состояния.

[0036] В данном контексте, и если не указано иное, термин «контролирование течения» охватывает предупреждение рецидива конкретного заболевания или нарушения у пациента, который страдал от него, увеличение периода времени, в течение которого пациент, страдавший этим заболеванием или нарушением, находится в ремиссии, снижение показателей смертности пациентов и/или сохранение снижения степени тяжести или недопущение возникновения симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, контроль течения которого осуществляют.

[0037] В данном контексте, и если не указано иное, термин «эффективное количество» в приложении к соединению означает количество, способное лечить, предупредить или контролировать течение расстройства, заболевания или болезненного состояния или их симптомов.

[0038] В данном контексте, и если не указано иное, термин «субъект» включает животное, включая, помимо прочего, корову, обезьяну, лошадь, овцу, свинью, курицу, индейку, перепела, кошку, собаку, мышь, крысу, кролика или морскую свинку, в одном

варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, в другом варианте осуществления - человека.

[0039] В данном контексте, и если не указано иное, термин «прием пищи» означает то, что субъект начинает прием пищи примерно за 10 минут, примерно за 15 минут, примерно за 20 минут, примерно за 25 минут, примерно за 30 минут, примерно за 40 минут, примерно за 45 минут, примерно за 50 минут или примерно за 1 час до приема соединения, предложенного в данном документе. В одном из вариантов осуществления, предложенное в данном документе соединение вводят, если прием пищи субъектом был начат за 30 минут до данного введения.

[0040] В данном контексте, и если не указано иное, термин «натошак» означает то, что субъект не получает пищу в течение не менее примерно 5 часов, примерно 6 часов, примерно 7 часов, примерно 8 часов, примерно 9 часов, примерно 10 часов, примерно 11 часов, примерно 12 часов или не ест в течение ночи. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение примерно 8 часов. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение не менее примерно 8 часов. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение ночи не менее примерно 8 часов. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение примерно 10 часов. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение не менее примерно 10 часов. В одном из вариантов осуществления предложенное в данном документе соединение вводят после того, как субъект не принимал пищу в течение ночи не менее примерно 10 часов.

[0041] В данном контексте, и если не указано иное, термин «рецидивирующее» относится к расстройству, заболеванию или болезненному состоянию, которое реагировало на лечение (например, достигло полного ответа), но затем стало прогрессировать. В лечение могут входить одна или несколько линий терапии.

[0042] В одном варианте осуществления термин «рецидивирующая» ДВКЛ может относиться к ДВКЛ, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая ДВКЛ представляет собой ДВКЛ, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном

варианте осуществления рецидивирующая ДВКЛ представляет собой ДВКЛ, которую ранее лечили двумя или более линиями терапии.

[0043] В одном варианте осуществления термин «рецидивирующая» ФЛ может относиться к ФЛ, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая ФЛ представляет собой ФЛ, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая ФЛ представляет собой ФЛ, которую ранее лечили двумя или более линиями терапии.

[0044] В одном варианте осуществления термин «рецидивирующая» МКЛ может относиться к МКЛ, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая МКЛ представляет собой МКЛ, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая МКЛ представляет собой МКЛ, которую ранее лечили двумя или более линиями терапии.

[0045] В одном варианте осуществления термин «рецидивирующая» ПЛЦНС может относиться к ПЛЦНС, которую ранее лечили одной или несколькими линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая ПЛЦНС представляет собой ПЛЦНС, которую ранее лечили одной, двумя, тремя или четырьмя линиями терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая ПЛЦНС представляет собой ПЛЦНС, которую ранее лечили двумя или более линиями терапии.

[0046] В данном контексте, и если не указано иное, термин «рефрактерное» относится к нарушению, заболеванию или состоянию, которое не отвечало на ранее проведенное лечение, в которое могут входить одна или несколько линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили с помощью одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления нарушение, заболевание или состояние ранее лечили с помощью двух или нескольких линий терапии, и оно характеризуется менее чем полным ответом (CR) на последнюю включающую системную терапию схему.

[0047] В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ ранее лечили с использованием как минимум одной предшествующей линии терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ ранее лечили с использованием как минимум двух предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления не более чем одна из предшествующих линий терапии

может представлять собой лечение лимфомы, относящейся к более низкой степени злокачественности. В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ ранее лечили с использованием как минимум одной стандартной схемы лечения ДВКЛ. В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ ранее лечили с использованием одной или нескольких схем системного лечения, и где одна или несколько схем системного лечения включают терапию антителом к CD20. В некоторых вариантах осуществления субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.

[0048] В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ФЛ ранее лечили с использованием как минимум одной предшествующей линии терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ФЛ ранее лечили с использованием как минимум двух предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая или рефрактерная ФЛ имеет степень злокачественности 1, 2, 3a или 3b согласно критериям Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) (National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2, полный текст которого ссылкой включен в настоящий документ). В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную ФЛ ранее лечили с использованием одной или нескольких схем системного лечения, и где одна или несколько схем системного лечения включают терапию антителом к CD20. В некоторых вариантах осуществления субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.

[0049] В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную МКЛ ранее лечили с использованием как минимум одной предшествующей линии терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующую или рефрактерную МКЛ ранее лечили с использованием как минимум двух предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления у субъекта с рецидивирующей или рефрактерной МКЛ наблюдается прогрессирующая или не отвечающая на схему лечения с по крайней мере одним ингибитором ВТК форма заболевания. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб.

[0050] В одном варианте осуществления, рецидивирующую или рефрактерную ПЛЦНС ранее лечили с использованием как минимум одной предыдущей линии терапии. В одном варианте осуществления, рецидивирующую или рефрактерную ПЛЦНС ранее лечили с использованием как минимум двух предыдущих линий терапии.

[0051] В контексте рака, подавление можно оценивать в том числе по подавлению прогрессирувания заболевания, подавлению роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, подавлению факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных проявлений заболевания, остановке роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению времени до прогрессирувания (TTP), увеличению выживаемости без прогрессирувания (PFS), увеличению общей выживаемости (OS). OS в данном контексте означает время от начала лечения до смерти вследствие любой причины. TTP в данном контексте означает время от начала лечения до прогрессирувания опухоли; TTP не включает случаи смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирувания опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от введения первой дозы соединения до первого случая прогрессирувания заболевания или смерти вследствие любой причины. В одном варианте осуществления показатели PFS вычисляют с применением оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого безрезультативного результата лечения, в том числе прогрессирувания заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. В одном варианте осуществления общая частота ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления ORR означает сумму процента пациентов, у которых достигается полный и частичный ответы. В одном варианте осуществления ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ  $\geq$  частичного ответа (PR). В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирувания заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа  $\geq$  частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирувания заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирувания заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального

подтверждения ответа  $\geq$  частичного ответа (PR) до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа. В другом варианте осуществления TTR означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа  $\geq$  частичного ответа (PR). В исключительном случае полное подавление в данном документе упоминается как предупреждение или химиопрофилактика. В этом контексте термин «профилактика» включает либо предотвращение возникновения клинически очевидного рака вообще, либо предотвращение возникновения предклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предупреждение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение прогрессирования предраковых клеток в злокачественные клетки. Оно включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

[0052] В некоторых вариантах осуществления лечение НХЛ может оцениваться по критериям, принятым на International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma (см. Cheson и др., *J. Clin. Oncol.* 2014, 32(27):3059-3068) и критериям Довиля для интерпретации сканирования с помощью фтордезоксиглюкозо-позитронной эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ) (Itti и др., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013, 40(9):1312-20; Meignan и др., *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(1):31-37) («критерии Лугано») с использованием определения ответа и конечной точки, приведенных в таблицах 1-3.

**Таблица 1. Критерии для определения поражения в локализации.**

Тканевая локализация	Клинический	Авидность ФДГ	Исследования	Положительный результат
Лимфатические узлы	Прощупываются	Гистология по ФДГ-авидности	ПЭТ/КТ	Увеличение поглощения ФДГ
		Низкоавидное заболевание	КТ	Необъяснимое увеличение узла

Тканевая локализация	Клинический	Авидность ФДГ	Исследования	Положительный результат
Селезёнка	Прощупывается	Гистология по ФДГ-avidности	ПЭТ/КТ	Диффузное поглощение, одиночная опухоль, милиарные очаги поражения, узелки
		Низкоavidное заболевание	КТ	> 13 см по вертикальной длине, опухолевое разрастание, узелки
Печень	Прощупывается	Гистология по ФДГ-avidности	ПЭТ/КТ	Диффузное поглощение, опухолевое разрастание
		Низкоavidное заболевание	КТ	Узелки
ЦНС	Признаки, симптомы	н.п.	КТ	Очаговое(-ые) образование(-ия)
			МРТ	Лептоменингеальная инфильтрация, очаговые образования
			Анализ СМЖ	Цитология, проточная цитометрия
Другие органы (например, кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг)	В зависимости от местоположения центра	н.п.	ПЭТ/КТ <sup>a</sup> , биопсия	Поражение лимфомой

ЦНС = центральная нервная система; СМЖ = спинномозговая жидкость; КТ = компьютерная томография; ФДГ = фтордезоксиглюкоза; ЖКТ = желудочно-кишечный тракт; МРТ = магнитно-резонансная томография; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; н.п. = не применимо.

<sup>a</sup> ПЭТ/КТ подходит для определения степени поражения костного мозга и может применяться для выявления вовлечения других внелимфатических локализаций. При необходимости можно рассмотреть вопрос о подтверждении с помощью биопсии в этих локализациях.

**Таблица 2. Критерии ответа Лугано для неходжкинской лимфомы.**

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
Полный ответ	Лимфатические узлы и внелимфатические локализации	Оценка 1, 2, 3 при остаточной опухоли или без нее по пятибалльной шкале (таблица 3)	Всё перечисленное ниже: Целевые узлы/образования в узлах должны уменьшиться до $\leq 1,5$ см в LDi Нет внелимфатических локализаций заболевания
	Неизмеряемое поражение	н.п.	Отсутствует
	Увеличение органа	н.п.	Уменьшение размера до нормального
	Новые поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Никаких признаков заболевания костного мозга по данным ФДГ-авидности	Норма по морфологии; если не определяется, то ИНС-отрицат. <sup>a</sup>
Частичный ответ	Лимфатические	Оценка 4 или 5	Всё перечисленное ниже:

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
	узлы и внелимфатические локализации	по пятибалльной шкале (5-PS) с уменьшенным поглощением по сравнению с исходной и остаточной опухолью(ями) любого размера  Временно эти результаты свидетельствуют о наличии ответа на лечение заболевания  В конце лечения эти результаты могут указывать на остаточное заболевание	≥ 50% снижение SPD до 6 целевых измеримых узлов и экстранодальных локализаций  Если очаг поражения слишком мал для измерения с помощью КТ, по умолчанию их размер принимается за 5 мм x 5 мм  Если они больше не видны, то 0 мм x 0 мм  Для узла > 5 мм x 5 мм, но меньше нормального, используйте для расчета фактическое измерение
	Неизмеряемый очаг поражения	н.п.	Отсутствует/нормальный, уменьшенный в размере, но не увеличенный
	Увеличение органа	н.п.	Селезёнка должна уменьшиться в размере на >50% в длину от нормы
	Новые очаги поражения	Нет	Нет

<b>Ответ</b>	<b>Локализация</b>	<b>ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)</b>	<b>КТ (радиологическая реакция)</b>
	Костный мозг	Остаточное поглощение выше поглощения в нормальном костном мозге, но уменьшено по сравнению с исходным уровнем. Если фокальные изменения костного мозга постоянно изменяются в контексте узлового ответа, рассмотрите МРТ, биопсию или сканирование с интервалом	н.п.
Стабилизированное заболевание	Целевые узлы/опухоли в узлах, экстранодальные очаги поражения	Оценка 4 или 5 по 5-PS без существенного изменения поглощения ФДГ по сравнению с исходным уровнем	<50% снижения по сравнению с исходным уровнем до 6 доминантных, измеряемых узлов и экстранодальных локализаций Не соответствует критерия

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
			прогрессирующего заболевания
	Неизмеряемый очаг поражения	н.п.	Нет увеличения, соответствующего прогрессу
	Увеличение органа	н.п.	Нет роста, соответствующего прогрессированию
	Новые очаги поражения	Нет	Нет
	Костный мозг	Никаких изменений по сравнению с исходным уровнем	н.п.
Прогрессирующее заболевание	Лимфатические узлы и внелимфатические локализации	Оценка 4 или 5 по 5-PS с увеличением интенсивности поглощения по сравнению с исходным уровнем  и/или  Новые ФДГ- авидные очаги, соответствующие лимфоме	Как минимум одно из следующих:  Прогрессирование PPD:  Отдельный узел/очаг поражения должен быть аномальным с:  LDI > 1,5 см и  Увеличение на $\geq 50\%$ по сравнению с самым низким PPD и  увеличение LDI или SDI по сравнению с самым низким значением

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
			<p>0,5 см для поражений <math>\leq 2</math> см</p> <p>1,0 см для поражений <math>&gt; 2</math> см</p> <p>Оценка спленомегалии: длина селезенки должна увеличиться на <math>&gt;50\%</math> от степени ее прежнего увеличения выше исходного уровня (например, селезенка с размером 15 см должна увеличиться до <math>&gt; 16</math> см).</p> <p>Если оценку спленомегалии не проводили, то она должна увеличиться не менее чем на 2 см от исходного уровня должна увеличиться не менее чем на 2 см от исходного уровня</p> <p>Новая или вновь возникшая спленомегалия</p>
	Неизмеряемый очаг поражения	Нет	Новые очаги или явное прогрессирование уже существующих неизмеряемых очагов

Ответ	Локализация	ПЭТ/КТ (метаболическая реакция)	КТ (радиологическая реакция)
	Новые очаги поражения	Новые ФДГ-авидные очаги, соответствующие лимфоме, а не другой этиологии (например, инфекции, воспаления). Если этиология не определена, следует рассмотреть биопсию или сканирование с интервалом	поражения  Повторный рост ранее разрешенных очагов поражения  Новый узел с размером > 1,5 см по любой оси  Новая экстранодальная локализация размером >1,0 см по любой оси; если <1,0 см по любой оси, ее присутствие должно быть однозначно определено и должно быть отнесено к лимфоме  Поддающееся оценке заболевание любого размера, однозначно отнесенное к лимфоме
	Костный мозг	Новый из вновь возникших ФДГ-авидных очагов	Новое или вновь возникшее вовлечение органов

CMR = полный метаболический ответ; LDI = самый длинный поперечный диаметр образования; PPD = прямое произведение LDI и перпендикулярного ему диаметра; SDI = кратчайшая ось, перпендикулярная LDI; SPD = сумма произведения перпендикулярных диаметров при множественных очаговых образованиях; н.п. = не применимо.

<sup>a</sup> требуется для CR, если есть поражение костного мозга на исходном уровне

<sup>b</sup> в кольцах Вальдейера или экстранодальных участках с высоким физиологическим поглощением или активацией в селезенке или костном мозге (например, при химиотерапии или миелоидных колониестимулирующих факторах) поглощение может

быть выше, чем в нормальном средостении и/или печени. В этом случае CMR может быть выведен, если поглощение в первоначальных вовлеченных локализациях не превышает уровень в окружающих нормальных тканях.

<sup>c</sup> ФДГ-авидные лимфомы должны иметь ответ, оцененный с помощью ПЭТ-КТ.

Некоторые заболевания обычно контролируются только с помощью КТ (т.е. лимфома маргинальной зоны).

<sup>d</sup> ПЭТ следует выполнять с помощью диагностической КТ с контрастом и ее можно выполнять одновременно с другими процедурами или отдельно.

**Таблица 3. Пятибалльная шкала ПЭТ (5-PS).**

1	Нет поглощения выше фона
2	Поглощение $\leq$ поглощения в средостении
3	Поглощение $>$ поглощения в средостении, но $\leq$ поглощения в печени
4	Поглощение умеренно $>$ поглощения в печени
5	Поглощение заметно выше, чем в печени и/или новые очаги поражения
X	Новые области поглощения вряд ли связаны с лимфомой

<sup>a</sup> Пятибалльная шкала Довиля (5-PS) — это рекомендуемая на международном уровне шкала для клинической практики и клинических исследований с использованием ФДГ-ПЭТ/КТ при первоначальном определении стадии и оценке ответа на лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) и некоторых типов неходжкинской лимфомы (НХЛ).

[0053] В некоторых случаях стабилизированное заболевание или его отсутствие можно определить с помощью известных в уровне техники методов, таких как оценка симптомов пациента, физическое обследование, визуализация опухоли, которая была выполнена, например, с помощью ФДГ-ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой), ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии), МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга/позвоночника, СМЖ (спинномозговой жидкости), офтальмологического исследования, взятие образцов стекловидной жидкости, фотографирования сетчатки, оценки костного мозга и других общепринятых методы оценки.

[0054] В настоящем документе и, если не указано иное, термины «совместное введение» и «в сочетании с» включают одновременное или последовательное введение одного или нескольких терапевтических средств (например, соединения, предложенного в

данном документе, и другого средства против НХЛ, противоракового средства или вспомогательного медицинского средства) без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте осуществления средства присутствуют в клетке или теле пациента одновременно или оказывают биологическое или терапевтическое действие одновременно. В одном варианте осуществления терапевтические средства находятся в одном и том же составе или стандартной лекарственной форме. В другом варианте осуществления терапевтические средства находятся в отдельных составах или стандартных лекарственных формах.

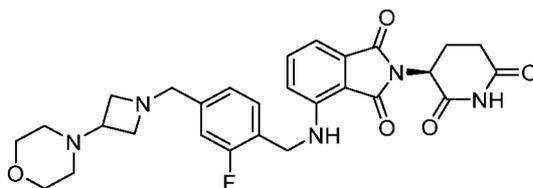
[0055] В данном контексте, и если не указано иное, «терапевтическое средство», предложенное в настоящем документе, не ограничивается одним терапевтическим средством и в некоторых вариантах осуществления может представлять собой комбинацию одного или нескольких различных терапевтических средств. Одно или несколько терапевтических средств можно вводить в комбинации друг с другом, как описано в данном документе. В данном контексте, и если не указано иное, термин «терапевтическое средство» может использоваться взаимозаменяемо с «лечебной терапией» и не ограничивается терапевтическим соединением. Например, терапевтическим средством может быть лечение рака, например, лучевая терапия или терапия CAR-T.

[0056] Термин «средство поддерживающей терапии» относится к любому веществу, которое обеспечивает лечение, предупреждение или контроль неблагоприятного эффекта от лечения другим терапевтическим средством.

[0057] В данном контексте, и если не указано иное, термин «приблизительно» и «примерно» в приложении к дозам, количествам или массовым долям ингредиентов состава или лекарственной формы означают дозу, количество или массовую долю в том смысле, который понимает специалист средней квалификации в данной области техники, и которые обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от определенной указанной дозы, количества или массовой доли. В одном из вариантов осуществления термины «примерно» и «приблизительно», используемые в данном контексте, подразумевают дозу, количество или массовую долю в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от определенной указанной дозы, количества или массовой доли.

## СОЕДИНЕНИЯ

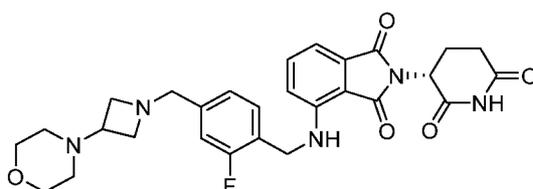
[0058] В одном из вариантов осуществления в приведенных здесь способах применяют соединение (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион в данном документе также упоминается, как «соединение 1».

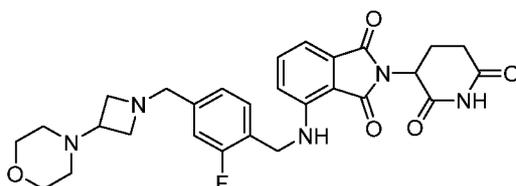
[0059] В одном из вариантов осуществления в приведенных здесь способах применяют соединение (R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы (также упоминаемое в данном документе, как «соединение 2»):



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0060] В одном из вариантов осуществления в приведенных здесь способах применяют соединение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион следующей формулы (также упоминаемое в данном документе, как «соединение 3»):



## 3,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0061] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 1. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль соединения 1 применяют в способах, предусмотренных в данном документе. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют моно-гидрохлоридную соль соединения 1. Некоторые соли и полиморфные формы соединения 1 описаны в патентной заявке США № 17/075359, полное содержание которой включено в настоящий документ ссылкой.

[0062] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 2. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют гидрохлоридную соль соединения 2.

[0063] В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют соединение 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют энантиомер соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют смесь энантиомеров соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют таутомер соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют изотополог соединения 3. В одном варианте осуществления в предложенных в данном документе способах применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 3. В одном варианте осуществления гидрохлоридную соль соединения 3 применяют в способах, предусмотренных в данном документе.

[0064] Синтез и определенное применение предложенных в данном документе соединений описаны в патентных публикациях США № 2019/0322647 A1 и 2020/0325129 A1, а также в патентных заявках США №№ 17/075,496, 17/075,523 и 17/075,125, все из которых ссылкой включены в данный документ.

## ВТОРЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

[0065] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством, применяемым в способах, предложенных в данном документе, является тафаситамаб.

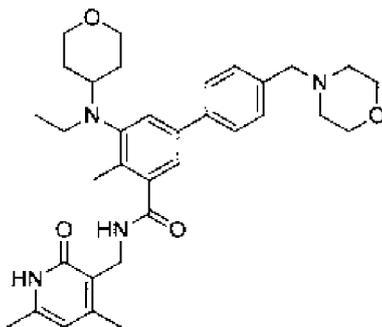
[0066] Тафаситамаб — это моноклональное антитело к CD19, получившее ускоренное одобрение FDA на лечение р/р ДВКЛ в сочетании с леналидомидом у пациентов, не соответствующих критериям трансплантации. Одобрение было сделано на основе данных исследования L-MIND (Salles G, и др., *Lancet Oncol.* 2020 Jul; 21(7):978-988) - открытого, многоцентрового, несравнительного исследования, в котором участвовали пациенты с р/р ДВКЛ, ранее получавшие по меньшей мере 1 системное лечение, включая антитела к CD20, и не являющиеся кандидатами на АТСК. Лечение состояло из 12 мг/кг тафаситамаба внутривенно в сочетании с леналидомидом (25 мг перорально в дни с 1 по 21 каждого 28-дневного цикла) в течение максимум 12 циклов, затем тафаситамаба в качестве монотерапии до наступления прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, по следующей схеме: цикл 1, дни 1, 4, 8, 15 и 22 28-дневного цикла; циклы 2 и 3, дни 1, 8, 15 и 22 каждого 28-дневного цикла; циклы 4 и далее, дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла. Были представлены данные по 81 участникам, при этом частота объективных ответов (ORR) составляла 60%, а показатель полного ответа (CR) — 34%; медианная продолжительность ответа составила 21,7 месяца. Тяжелые НЯ наблюдались у 52% пациентов, в том числе пневмония у 6% и лихорадочная нейтропения у 6%. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) из всех степеней ( $\geq 20\%$ ) были нейтропения, усталость, анемия, диарея, тромбоцитопения, кашель, гипертермия, периферический отек, сыпь и снижение аппетита. У 48 % и 12 % пациентов наблюдались нейтропения G3/4 и лихорадочная нейтропения, соответственно; тромбоцитопения была выявлена у 17 % пациентов, а анемия — у 7 %. Важная информация о безопасности включает предупреждения о СИР, миелосупрессии, инфекциях и токсичности эмбриона и плода.

[0067] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством, применяемым в предложенных в данном документе способах, является обинутузумаб.

[0068] Обинутузумаб — это антитело к CD20, одобренное в сочетании с бендамустином для лечения пациентов с фолликулярной лимфомой, которые ранее получали ритуксимаб по схеме; или в сочетании с химиотерапией с последующей монотерапией обинутузумабом для пациентов, достигших, по крайней мере, частичной ремиссии, для лечения взрослых пациентов с ранее не леченой крупно- или фолликулярной лимфомой II, III или IV стадий. Одобренное применение в случае р/р ФЛ основано на данных исследования GADOLIN (Sehn LH, и др., *Lancet Oncol.* 2016;17(8)1081-1093) - 3-й фазы открытого, рандомизированного исследования для взрослых пациентов с CD20-положительной индолентной неходжкинской лимфомой, не рефрактерной по отношению к ритуксимабу. Пациентов рандомизировали в группу обинутузумаба в сочетании с бендамустином или группу монотерапии бендамустином в течение 6 28-дневных циклов, включающих обинутузумаб в дозе 1000 мг (дни 1, 8 и 15, цикл 1; день 1, циклы 2–6) плюс бендамустин 90 мг/м<sup>2</sup> в день (дни 1 и 2, циклы 1–6) и монотерапию 120 мг/м<sup>2</sup> в сутки бендамустина (дни 1 и 2, все циклы). Пациенты без прогрессирования заболевания в группе обинутузумаба и бендамустина получали поддерживающую терапию обинутузумабом (1000 мг каждые 2 месяца) в течение 2 лет. В общей сложности было рандомизировано 396 пациентов, из них 194 были в группе обинутузумаба и бендамустина. После медианного последующего наблюдения продолжительностью 21,9 месяцев (обинутузумаб плюс бендамустин) и 20,3 месяцев (монотерапия бендамустином) первичный конечный показатель - PFS - был значительно длиннее при обинутузумабе плюс бендамустин (NR, не достигнут, [95% CI 22,5 месяцев – не оценивается]) по сравнению с 14,9 месяцами (95% CI: 12,8–16,6 месяцев) для группы монотерапии бендамустином (коэффициент риска 0,55 [95% CI: 0,40-0,74]). Тяжелые НЯ наблюдались у 38% пациентов из группы обинутузумаба и бендамустина и у 33% пациентов из группы монотерапии бендамустином, причем из-за нежелательных явлений умерло 6% пациентов в каждой группе. Наиболее распространенными НЯ всех степеней тяжести ( $\geq 20\%$ ) были тошнота, усталость, нейтропения, кашель, гипертермия, диарея и рвота в обеих группах, а также тромбоцитопения в группе монотерапии и запор в группе комбинированной терапии. Нейтропения 3/4 степени тяжести наблюдалась у 26% и 33% пациентов, соответственно, в группе монотерапии и группе комбинированной терапии; тромбоцитопения 3/4 степени — у 15% и 17% соответственно; и анемия — у 8% и 10% соответственно. Лихорадочную нейтропению в обеих группах наблюдали редко. Важная информация о безопасности включает предупреждения о реактивации вируса гепатита В (ВГВ) и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), а также

связанные с инфузией реакции (СИР), синдроме лизиса опухоли (TLS). Дополнительная информация о безопасности включает перфорацию желудочно-кишечного тракта и ухудшение сердечных заболеваний.

[0069] В одном варианте осуществления в способах, предложенных в данном документе, второе терапевтическое средство, применяемый в способах, предложенных в данном документе, представляет собой таземетостат или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством, применяемым в способах, предложенных в данном документе, является таземетостат. Таземетостат (также известный как EPZ-6438) имеет химическое название N-[(1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксо-3-пиридинил)метил]-5-[этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]-4-метил-4'-(4-морфолинилметил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид и характеризуется структурой:



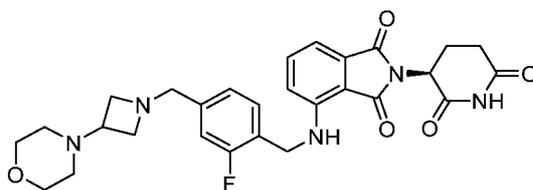
[0070] Таземетостат представляет собой селективный ингибитор гистонметилтрансферазы - усилителя гомолога 2 белка Zeste (EZH2), который блокирует метилирование лизина 27 на гистоне H3, изменяя схемы экспрессии генов, связанные с онкологическими путями и приводя к снижению пролиферации опухолевых клеток (Vire E, и др., *Nature*. 2006;439(7078)871-874). Соматический прирост функциональных мутаций у EZH2 был выявлен в различных опухолях, в том числе ФЛ, при которой у вплоть до 27 % пациентов обнаружили мутировавший статус EZH2 (Bodor C, и др., *Blood*. 2013;122(18)3165-3168). Таземетостат недавно был ускоренно утвержден FDA для лечения р/р ФЛ у взрослых пациентов, опухоли у которых имеют мутацию в EZH2, как было обнаружено в одобренном FDA испытании, и ранее получили лечение не менее чем 2 системными терапиями, и у взрослых пациентов с р/р ФЛ, для которых нет удовлетворительных альтернативных вариантов лечения. Утверждение было получено на основе данных из 2 когорт одной группы в рамках многоцентрового исследования, в которое были включены пациенты с ФЛ, которые ранее получали лечение двумя или более системными терапиями. Лечение заключалось в 800 мг таземетостата перорально

два раза в сутки до начала прогрессирования заболевания или прекращения лечения его вследствие токсичности. ORR у 42 пациентов с мутировавшим статусом EZH2 составляла 69%, а показатель CR был 12%; mDOR для этих пациентов составляла 10,9 месяцев. Среди 53 пациентов со статусом EZH2 дикого типа ORR составляла 34%, а показатель CR был 4%; mDOR для этой когорты составляла 13 месяцев. Серьезные НЯ наблюдались у 30% пациентов, чаще всего - общее ухудшение физического здоровья, боли в животе, пневмонии, сепсис и анемии с  $\geq 2\%$  пациентов. Наиболее распространенными НЯ всех степеней ( $\geq 20\%$ ) были усталость, инфекция верхних дыхательных путей, тошнота, боль в животе и боль в опорно-двигательном аппарате. У 7% пациентов отмечалась нейтропения 3/4 степени тяжести, у 7% была тромбоцитопения и у 8% — анемия. Важная информация о безопасности включает предупреждения о вторичных злокачественных новообразованиях и токсичности для эмбриона и плода.

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

[0071] В одном варианте осуществления в данном документе предложены способы применения (S)-2-(2,6-диоксиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством для лечения, предотвращения или управления течением НХЛ. В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является тафаситамаб, обинутузумаб, или таземетостат.

[0072] В одном из вариантов осуществления, приведенном в данном документе, предложен способ лечения НХЛ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли), в сочетании со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является тафаситамаб, обинутузумаб или таземетостат. Если не указано иное, в данном документе термины «соединение формулы (I)» и «соединение 1» используются взаимозаменяемо.

[0073] В одном варианте осуществления предложен способ предотвращения НХЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом.

[0074] В одном варианте осуществления предложен способ управления течением НХЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом.

[0075] В определенных вариантах осуществления НХЛ представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой первичную ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой ДВКЛ активированных В-клеток (ДВКЛ-АВК). В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой ДВКЛ В-клетки зародышевого центра (ГСВ-ДВКЛ). В одном варианте осуществления ДВКЛ является неклассифицированной ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ является первичной ДВКЛ медиастинального В-клеточного типа (РМВЛ ДВКЛ). В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой «double-hit» ДВКЛ (ДНПТ ДВКЛ), также называемая ДВКЛ с сМус/Vcl-2 мутацией. В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой «triple-hit» ДВКЛ (ТНПТ ДВКЛ), также известная как ДВКЛ с сМус/Vcl2/Vcl6 перестановкой. В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой ДВКЛ неуточненного происхождения (NOS), и низкокодифференцированную В-клеточную лимфому с МУС и ВLС2 и/или ВСL6 перестановками с морфологией ДВКЛ.

[0076] В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ).

[0077] В других вариантах осуществления НХЛ представляет собой мантийноклеточную лимфому (МКЛ).

[0078] В других вариантах осуществления НХЛ представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС).

[0079] В одном варианте осуществления НХЛ характеризуется наличием мутации энхансера гомолога 2 белка Zeste (EZH2). В одном варианте осуществления ФЛ характеризуется наличием мутации EZH2. В одном варианте осуществления мутацию EZH2 обнаруживают с помощью теста, одобренного FDA. В одном варианте осуществления мутацию EZH2 идентифицируют с помощью образцов опухоли путём секвенирования всего генома (WGS). В одном варианте осуществления мутацию EZH2 идентифицируют с помощью фиксированных формалином, залитых в парафин образцов опухоли путем секвенирования всего генома (WGS).

[0080] В одном из вариантов осуществления, если вторым терапевтическим средством является таземетостат, то НХЛ представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ), первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС) или мантийноклеточную лимфому (МЦЛ). В одном варианте осуществления, если вторым терапевтическим средством является таземетостат, то НХЛ не представляет собой ДВКЛ.

[0081] В определенных вариантах осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную НХЛ. В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую НХЛ. В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рефрактерную НХЛ.

[0082] В некоторых вариантах осуществления для субъекта, страдающего НХЛ, существует радиологическое свидетельство прогрессирования заболевания после достижения полного ответа (CR). В некоторых случаях субъект, страдающий НХЛ, не достиг CR после самой последней системной терапии, содержащей схему, и наличие у него активного заболевания, прогрессирования заболевания или рецидива подтверждено радиологическим обследованием в течение 12 месяцев после трансплантации стволовых клеток (ТСК).

[0083] В некоторых вариантах осуществления субъект, страдающий НХЛ, не выдержал лечения одной или несколькими линиями терапии и не является кандидатом для получения другой терапии. В некоторых случаях субъект прошел по крайней мере один курс терапии и ему нельзя получать какую-либо терапию, кроме способов лечения, описанных в данном документе. В некоторых случаях у субъекта наблюдался рецидив или прогрессирование заболевания после стандартной противораковой терапии.

[0084] В некоторых случаях субъект прошел лечение не менее чем одной предшествующей линией терапии. В некоторых случаях субъект прошел лечение не менее чем двумя предшествующими линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления

субъект прошел системное лечение по одной или нескольким схемам, где одна или несколько схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20. В некоторых вариантах осуществления субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.

[0085] В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой рецидивирующую ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой рефрактерную ДВКЛ. В одном варианте осуществления ДВКЛ является рефрактерной по отношению к доксорубицину. В одном варианте осуществления ДВКЛ невосприимчива к доксорубицину.

[0086] В одном варианте осуществления ДВКЛ подвергалась лечению двумя или более предшествующими линиями лечения.

[0087] В одном варианте осуществления ДВКЛ представляет собой трансформированную лимфому. В другом варианте осуществления ДВКЛ представляет собой ДВКЛ неуточненного происхождения (NOS ДВКЛ).

[0088] В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ прошел лечение не менее чем одной предшествующей линией терапии. В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ прошел лечение не менее чем двумя предшествующими линиями терапии. В одном варианте осуществления не более чем одна из предшествующих линий терапии может представлять собой лечение лимфомы, относящейся к более низкой степени злокачественности. В одном варианте осуществления субъекта с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ лечили по как минимум одной стандартной схеме лечения ДВКЛ. В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ прошел системное лечение по одной или нескольким схемам, где одна или несколько схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20. В некоторых вариантах осуществления субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.

[0089] В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ. В одном варианте осуществления ФЛ

представляет собой рецидивирующую ФЛ. В одном варианте осуществления ФЛ представляет собой рефрактерную ФЛ.

[0090] В одном варианте осуществления ФЛ подвергалась лечению одной или несколькими предшествующими линиями лечения. В одном варианте осуществления ФЛ подвергалась лечению двумя или более предшествующими линиями лечения.

[0091] В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ прошел лечение не менее чем одной предшествующей линией терапии. В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ прошел лечение не менее чем двумя предшествующими линиями терапии. В одном варианте осуществления у субъекта рецидивирующая или рефрактерная ФЛ со степенью злокачественности 1, 2, 3a или 3b согласно критериям Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) (National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2), полный текст которого включен в настоящий документ ссылкой. В одном варианте осуществления субъект с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ прошел системное лечение по одной или нескольким схемам, где одна или несколько схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20. В некоторых вариантах осуществления субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.

[0092] В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную МКЛ. В одном варианте осуществления МКЛ представляет собой рецидивирующую МКЛ. В одном варианте осуществления МКЛ представляет собой рефрактерную МКЛ.

[0093] В одном варианте осуществления МКЛ подвергалась лечению одной или несколькими предшествующими линиями лечения. В одном варианте осуществления МКЛ подвергалась лечению двумя или более предшествующими линиями лечения. В одном варианте осуществления у субъекта с рецидивирующей или рефрактерной МКЛ наблюдается прогрессирующая или не отвечающая на схему лечения с по крайней мере одним ингибитором ВТК форма заболевания. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб.

[0094] В одном варианте осуществления НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ПЛЦНС. В одном варианте осуществления ПЛЦНС

представляет собой рецидивирующую ПЛЦНС. В одном варианте осуществления ПЛЦНС представляет собой рефрактерную ПЛЦНС.

[0095] В одном варианте осуществления ПЛЦНС подвергалась лечению одной или несколькими предшествующими линиями лечения. В одном варианте осуществления ПЛЦНС подвергалась лечению двумя или более предшествующими линиями лечения.

[0096] В некоторых вариантах осуществления НХЛ является впервые диагностированным НХЛ. В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой недавно диагностированную диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой впервые диагностированную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой впервые диагностированную мантийноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления НХЛ представляет собой впервые диагностированную первичную лимфому центральной нервной системы.

[0097] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соли) вводят (например, за 5 минут, за 15 минут, за 30 минут, за 45 минут, за 1 час, за 2 часа, за 4 часа, за 6 часов, за 12 часов, за 24 часа, за 48 часов, за 72 часа, за 96 часов, за 1 неделю, за 2 недели, за 3 недели, за 4 недели, за 5 недель, за 6 недель, за 8 недель или за 12 недель) до введения субъекту второго терапевтического средства (например, тафаситамаба, обинутузумаба или таземетостата).

[0098] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), предложенную в данном документе, вводят субъекту одновременно с введением второй терапии (например, тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом).

[0099] В одном варианте осуществления, первую терапию (например, профилактическим или терапевтическим средством, таким как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соли) вводят (например, через 5 минут, через 15 минут, через 30 минут, через 45 минут, через 1 час, через 2 часа, через 4 часа, через 6 часов, через 12 часов, через 24

часа, через 48 часов, через 72 часа, через 96 часов, через 1 неделю, через 2 недели, через 3 недели, через 4 недели, через 5 недель, через 6 недель, через 8 недель или через 12 недель) после введения субъекту второго терапевтического средства (например, тафаситамаба, обинутузумаба или таземетостата).

[00100] В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в ходе введения соединения, предложенного в данном документе, или вплоть до 2 часов после него. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят одновременно с предложенным в данном документе соединением. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в ходе введения соединения, предложенного в данном документе, или вплоть до 2 часов после него. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят одновременно с предложенным в данном документе соединением. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в ходе введения соединения, предложенного в данном документе, или вплоть до 2 часов после него. В одном варианте осуществления таземетостат вводят одновременно с предложенным в данном документе соединением.

[00101] В одном варианте осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе от 0,1 мг до 1,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 0,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 0,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 0,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 1,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,2 мг до примерно 0,4 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 1,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 0,8 мг в сутки.

В одном варианте осуществления соединение вводят в дозе от примерно 0,4 мг до примерно 0,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 0,6 мг до примерно 1,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 0,6 мг до примерно 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 0,6 мг до примерно 0,8 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 1,6 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 1,2 мг в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе от примерно 1,2 мг до примерно 1,6 мг в сутки.

[00102] В некоторых вариантах осуществления предложенное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят в дозе примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,2 мг или примерно 1,6 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,1 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,2 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,4 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,6 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 0,8 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 1,2 мг в сутки. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в дозе примерно 1,6 мг в сутки.

[00103] В одном варианте осуществления вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления вводят гидрохлоридную соль соединения формулы (I).

[00104] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является тафаситамаб. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в предписанном лечащим врачом количестве. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкции по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят согласно инструкции по применению для MONJUVI®. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят

путем внутривенной (IV) инъекции или внутривенного вливания. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят путем IV вливания.

[00105] В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве от примерно 2 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве от примерно 4 мг/кг до примерно 22 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве от примерно 6 мг/кг до примерно 20 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве от примерно 8 мг/кг до примерно 18 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве от примерно 10 мг/кг до примерно 16 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в количестве примерно 12 мг/кг массы тела субъекта.

[00106] В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят один раз в 3 дня, один раз в 4 дня, один раз в 7 дней или один раз в 14 дней. В одном варианте осуществления тафаситамаб вводят в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла (циклов).

[00107] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является обинутузумаб. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве согласно решению лечащего врача. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкции по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят согласно инструкции по применению для GAZYVA®. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят подкожно. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят путем внутривенной (IV) инъекции или внутривенного вливания. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят путем IV инъекции. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят путем IV вливания. В одном варианте осуществления обинутузумаб не вводят внутривенным путем или болюсом.

[00108] В одном варианте осуществления, обинутузумаб вводят в количестве от примерно 75 мг до примерно 1100 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве от примерно 75 мг до примерно 125 мг в сутки, от

примерно 80 мг до примерно 110 мг в сутки, от примерно 180 мг до примерно 210 мг в сутки, от примерно 280 мг до примерно 310 мг в сутки, от примерно 380 мг до примерно 410 мг в сутки, от примерно 480 мг до примерно 510 мг в сутки, от примерно 580 мг до примерно 610 мг в сутки, от примерно 680 мг до примерно 710 мг в сутки, от примерно 780 мг до примерно 810 мг в сутки, от примерно 800 мг до примерно 1200 мг в сутки или от примерно 900 мг до примерно 1100 мг в сутки. В одном варианте осуществления, обинутузумаб вводят в количестве от примерно 100 мг до примерно 900 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 100 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 900 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг в сутки.

[00109] В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в день 1 первого 28-дневного цикла, в день 2 первого 28-дневного цикла, в дни 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в день 1 второго-шестого или восьмого 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в день 1 второго-шестого или восьмого 28-дневных циклов, а затем каждые 2 месяца. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в день 1 второго-шестого 28-дневных циклов или до клинически значимого прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в день 1 последующего 28-дневного(-ых) цикла(ов).

[00110] В одном варианте осуществления, обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг, что включает в себя количество, введенное в день 1 и день 2 (например, примерно 1000 мг в день 1 и отсутствие введения в день 2, примерно 100 мг в день 1 и примерно 900 мг в день 2, и примерно 200 мг в день 1 и примерно 800 мг в день 2) первого 28-дневного цикла, примерно 1000 мг в дни 8 и 15 первого 28-дневного цикла, а затем примерно 1000 мг в день 1 второго-шестого 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг в день 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, примерно 1000 мг в день 1 второго-шестого или восьмого 28-дневных циклов, а затем примерно 1000 мг каждые 2 месяца. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг в день 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, и примерно 1000 мг в день 1 второго-шестого 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно

1000 мг в день 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, примерно 1000 мг в день 1 последующих 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг в день 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла, примерно 1000 мг в день 1 второго-шестого 28-дневных циклов, а затем примерно 1000 мг каждые 2 месяца.

[00111] В одном варианте осуществления вторым терапевтическим средством является таземетостат. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве, прописанным врачом. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкции по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления таземетостат вводят согласно инструкции по применению для TAZVERIK. В одном варианте осуществления таземетостат вводят перорально. В одном варианте осуществления таземетостат принимают с пищей или без неё. В одном варианте осуществления таземетостат вводят во время приема пищи субъектом. В одном варианте осуществления субъект принимает таземетостат натощак.

[00112] В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 150 мг до примерно 250 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 200 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 350 мг до примерно 450 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 400 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 550 мг до примерно 650 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 600 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 700 мг до примерно 900 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 800 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 1000 мг до примерно 1400 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 1200 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве от примерно 1400 мг до примерно 1800 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 1600 мг в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат не назначают вместе с сильным или умеренным ингибитором СУР3А.

[00113] В одном варианте осуществления таземетостат вводят один раз в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят два раза в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят три раза в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 400 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 600 мг два раза в сутки. В одном варианте осуществления таземетостат вводят в количестве примерно 800 мг два раза в сутки.

[00114] В одном варианте осуществления, после введения комбинации соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) и второго терапевтического средства, предложенного в данном документе (например, обинутумаба) в рамках одного или нескольких циклов, описанных в настоящем документе (циклов комбинированной терапии), описанный далее в данном документе способ включает введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в одном или нескольких циклах (циклах монотерапии). В одном варианте осуществления циклы монотерапии включают один или нескольких 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединение вводят в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с 1-го дня 28-дневного цикла.

[00115] В одном варианте осуществления способ далее включает в себя введение субъекту фактора роста. В одном варианте осуществления фактор роста вводят в профилактических целях (например, для предотвращения развития у субъекта нейтропении (например, нейтропении 3/4 степени тяжести, длительной тяжелой нейтропении, лихорадочной нейтропении)). В одном варианте осуществления фактор роста вводят в терапевтических целях (например, для лечения или управления течением нейтропении (например, нейтропении 3/4 степени тяжести, длительной тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении) у субъекта, у которого развилась нейтропения). В

одном варианте осуществления способ далее включает в себя введение к субъекту гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF).

[00116] В одном варианте осуществления G-CSF вводят в предписанном лечащим врачом количестве. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкции по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления G-CSF вводят согласно инструкции по применению для NEUPOGEN® (филграстима). В одном варианте осуществления G-CSF вводят согласно инструкции по применению для NEULASTA® (пэгфилграстима). В одном варианте осуществления G-CSF вводят подкожно. В одном варианте осуществления G-CSF вводят путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления G-CSF вводят внутривенно. В одном варианте осуществления G-CSF вводят путем внутривенной (IV) инъекции. В одном варианте осуществления G-CSF вводят путем IV вливания.

[00117] В одном варианте осуществления G-CSF представляет собой филграстим. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в количестве от примерно 8 мг/кг до примерно 12 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления филграстим вводят в количестве примерно 10 мкг/сутки/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в количестве от примерно 4 мг/кг до примерно 8 мг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления филграстим вводят в количестве примерно 6 мкг/сутки/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления филграстим вводят в количестве примерно 5 мкг/сутки/кг массы тела субъекта.

[00118] В одном варианте осуществления G-CSF представляет собой пэгфилграстим. В одном варианте осуществления пэгфилграстим вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 8 мг. В одном варианте осуществления пэгфилграстим вводят в количестве примерно 6 мг. В одном варианте осуществления пэгфилграстим вводят в количестве примерно 4 мг.

[00119] В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в предписанном лечащим врачом количестве. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в соответствии с утвержденной на местном уровне инструкции по применению или фармацевтическим справочником, содержащими информацию о подготовке, введении и хранении. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят согласно инструкции по применению для LEUKINE® (сарграмостима). В одном варианте осуществления GM-CSF вводят

подкожно. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят путем подкожной инъекции. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят внутривенно. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят путем внутривенной (IV) инъекции. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят путем IV вливания. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят внутривенно в течение периода 2-х, 4-х, 6-х, 8-х, 10-х или 24-х часов.

[00120] В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от примерно 200 мкг/м<sup>2</sup>/сутки до примерно 300 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от примерно 220 мкг/м<sup>2</sup>/сутки до примерно 280 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве примерно 250 мкг/м<sup>2</sup>/сутки. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от 5 мкг/кг до примерно 15 мкг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от примерно 7 мкг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от примерно 10 мкг/кг массы тела субъекта. В одном варианте осуществления GM-CSF вводят в количестве от примерно 12 мкг/кг массы тела субъекта.

[00121] В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят один или два раза в сутки. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят дважды в неделю. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят один раз в неделю.

[00122] В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят во время перерыва в дозировании соединения, предложенного в данном документе. В одном варианте осуществления препарат G-CSF или GM-CSF вводят во время перерыва в дозировании соединения, предложенного в данном документе, в течение первого 28-дневного цикла дозирования. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в дни с 6 по 7 7-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 6 по 14 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 8 по 14 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 11 по 14 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 15 по 28 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 8 по 14 и дни с 22 по 28 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят дважды в неделю в течение дней с 8 по 14 и дней с 22 по 28 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят дважды в неделю в течение дней с 15 по 28 28-дневного цикла.

[00123] В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят во время перерыва в дозировании соединения, предложенного в данном документе. В одном варианте осуществления G-CSF вводят в дни с 6 по 7 7-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 5 7-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 6 по 14 14-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 5 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 8 по 14 14-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 7 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 11 по 14 14-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 10 14-дневного цикла. В одном варианте осуществления G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 15 по 28 28-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 14 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления, G-CSF или GM-CSF вводят в дни с 8 по 14 и дни с 22 по 28 28-дневного цикла, в то время как соединение вводят в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла.

[00124] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00125] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с

тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00126] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00127] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли

соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00128] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00129] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его

фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00130] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения МКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00131] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения МКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его

фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00132] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением МКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00133] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00134] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00135] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00136] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00137] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00138] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в

данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00139] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00140] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в

данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1, соединения 2, соединения 3 или их фармацевтически приемлемых солей (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00141] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ далее включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00142] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, который включает в себя введение субъекту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00143] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00144] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в

данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной МКЛ, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00145] В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в нем, терапевтически эффективного количества соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00146] В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества

предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00147] В другом варианте осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, который включает в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества предложенного в данном документе соединения 1, или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли) в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с тафаситамабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с обинутузумабом. В одном из вариантов осуществления предложен способ управления течением рецидивирующей или рефрактерной ПЛЦНС, включающий в себя введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в сочетании с таземетостатом. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает в себя введение субъекту фактора роста.

[00148] В другом варианте осуществления предложены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизированного заболевания, определяемые по критериям ответа Lugano у пациента, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, периода до начала прогрессирования или выживаемости без заболевания пациента, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения общей выживаемости пациента, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения выживаемости пациента без прогрессирования заболевания, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости пациента, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения продолжительности периода до начала прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение пациенту с НХЛ

эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом. В другом варианте осуществления предложены способы достижения увеличения выживаемости без заболевания у пациента, включающие введение пациенту с НХЛ эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом, обинутузумабом или таземетостатом.

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[00149] Соединение, предложенное в данном документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы можно получать обычно используемыми способами, используя общепринятые органические или неорганические добавки, такие как формообразующее (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизирующее вещество (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующее средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и восковая основа (например, какао-масло, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтическом составе может быть на таком уровне, который будет обеспечивать требуемый эффект; от примерно 0,001 мг/кг веса тела



подобного. Составы могут иметь рецептуру, которая содержит суточную дозу или удобную часть суточной дозы в стандартной дозе, которая может представлять собой одну таблетку, или капсулу, или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы получают из водорастворимых солей. Как правило, все составы получают согласно способам, известным в фармацевтической химии. Капсулы можно получать путем смешивания предлагаемого в данном документе соединения с подходящим носителем или разбавителем и заполнения капсул соответствующим количеством смеси. Обычные носители и разбавители включают без ограничения инертные порошкообразные вещества, такие как различные крахмалы, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, различная зерновая мука и сходные пищевые порошки.

[00154] Таблетки могут быть приготовлены путем прямого спрессовывания, влажной грануляции или сухой грануляции. Их рецептуры обычно содержат разбавители, связующие, смазывающие вещества и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные крахмалы, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т. п. Также удобно использовать натуральные и синтетические смолы, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т.п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих.

[00155] В рецептуре таблетки может потребоваться смазывающее вещество, чтобы предотвратить таблетки и пуансоны от прилипания к фильере. Смазывающее вещество можно выбирать из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при увлажнении, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают различные крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и смолы. Более конкретно, можно использовать, например, кукурузный и картофельный крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве вкусоароматического средства и герметизирующего средства или пленкообразующими



подкожно инъекцией или имплантатом), ингаляционно, назально, вагинально, ректально, подлингвально или местно (например, трансдермально или местно). Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль может быть в подходящей рецептуре стандартной дозы самостоятельно или вместе с фармацевтически приемлемыми добавками, носителями, вспомогательными средствами и носителями, соответствующими каждому пути введения.

[00161] В одном варианте осуществления соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят перорально. В другом варианте осуществления соединение соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят парентерально. В другом варианте осуществления соединение соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят внутривенно.

[00162] Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) можно вводить в виде однократной дозы, например, однократной болюсной инъекции или пероральных капсул, таблеток или пилюль; или в течение периода времени, например, путем непрерывной инфузии за период времени или разделенной болюсной дозой за период времени. Соединения, описанные в данном документе, при необходимости можно вводить многократно, например, до тех пор, пока у пациента не наступит стабильное течение заболевания или регрессия, или пока у пациента не наступит прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00163] Соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), можно вводить один раз в сутки (QD) или разделять на несколько суточных доз, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т.е. ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), прерывистым, например, циклами (т.е., включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). В настоящем документе термин «ежедневно» означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или

фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят один или несколько раз в сутки, например, в течение периода времени. Термин «непрерывный» означает, что терапевтическое соединение, такое, как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят ежедневно в течение не менее 7 дней и вплоть до 52 недель. Термин «прерывистый» или «дискретно» в данного изобретения означает прекращать и начинать что-либо с регулярными или с нерегулярными интервалами. Например, периодическим введением соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) является введение в течение одного-шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми недель подряд, затем период отдыха без введения вплоть до одной недели) или введение в чередующиеся дни. Термин «циклично» в данном контексте означает, что терапевтическое соединение, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

[00164] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от приблизительно суточной дозы до приблизительно месячной дозы. В определенных вариантах осуществления введение осуществляют один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят три раза в сутки. В еще одном варианте осуществления соединения 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, его таутомер, изотополог, или фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1), вводят четыре раза в сутки.



дни с 1 по 5, дни с 8 по 12, дни с 15 по 19, дни с 22 по 26 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 5 и дни с 15 по 19 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления предложенные в данном документе способы включают введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидрохлоридной соли соединения 1) в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.

[00168] В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлоридную соль соединения 1) вводят один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха.

[00169] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-дневного

циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00170] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-дневного циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00171] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-дневного циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00172] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-дневного циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00173] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-

дневного циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00174] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15, 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15, 22 второго и третьего 28-дневного циклов, а затем в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00175] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), в сочетании с тафаситамабом в течение максимум 12 28-дневных циклов, а затем назначают тафаситамаб в качестве монотерапии до наступления клинически значимого прогрессирования заболевания.

[00176] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00177] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00178] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной

соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00179] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00180] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00181] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с первого дня 1 28-дневного цикла; и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00182] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00183] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00184] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00185] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00186] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00187] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза

в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

[00188] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00189] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00190] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00191] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00192] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной

соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00193] В одном варианте осуществления предложенный в данном документе способ включает (i) введение соединения, предложенного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, например, гидрохлоридной соли соединения 1), циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

[00194] Любой цикл лечения, описанный в данном документе, может повторяться как минимум в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 24 циклов, от приблизительно 2 до приблизительно 16 циклов или от приблизительно 2 до приблизительно 4 циклов. В определенных случаях описанный в данном документе цикл лечения предусматривает от 1 до приблизительно 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения 1 или его фармацевтически приемлемая соль (например, гидрохлоридная соль соединения 1) и/или второе терапевтическое средство, предложенное в данном документе (например, тафаситамаб, обинутузумаб или таземетостат), вводят в течение 1-13 циклов продолжительностью 28 дней (например, примерно 1 год). В определенных случаях циклическая терапия не ограничена количеством циклов, и терапию продолжают до прогрессирования заболевания. Циклы могут в определенных случаях предусматривать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в данном документе.

## ПРИМЕРЫ

[00195] Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения.

### **ПРИМЕР 1: Фаза I клинического исследования**

[00196] Фазу 1 многоцентрового, открытого исследования проводят, чтобы оценить безопасность, фармакокинетику и предварительную эффективность перорально доступной малой молекулы - соединения 1 - самой по себе и в сочетании со средствами против

лимфомы у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными неходжкинскими лимфомами (р/р НХЛ).

[00197] **Показания:** рецидивирующая или рефрактерная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (р/р ДВКЛ); рецидивирующая или рефрактерная фолликулярная лимфома (р/р ФЛ); рецидивирующая или рефрактерная первичная лимфома центральной нервной системы (р/р ПЛЦНС); рецидивирующая или рефрактерная мантийноклеточная лимфома (р/р МКЛ).

[00198] **Цели:** Основной целью исследования является определение безопасности и переносимости соединения 1 в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом у субъектов с р/р НХЛ. Другая основная цель — определить максимальную допустимую дозу (МДД) и/или рекомендуемую дозу соединения 1 для фазы 2 (RP2D) для субъектов с р/р НХЛ.

[00199] Вторичными целями являются охарактеризация фармакокинетики (ФК) соединения 1 и предоставление информации о предварительной эффективности одного соединения 1 и в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом при р/р НХЛ.

[00200] **Дизайн исследования:** Это - фаза 1 открытого клинического исследования с участием человека (FIH) увеличения дозы соединения 1 (часть А) и расширения когорты, получающей выбранную дозу (часть В), вводимой перорально в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом. Соединение 1 вводят в виде гидрохлоридной соли. Соединение 1 предписано в качестве монотерапии субъектам с р/р НХЛ, которая включает ДВКЛ (впервые диагностированную или трансформированную), ФЛ, МКЛ или ПЛЦНС, которые не прошли по крайней мере 2 линии терапии (или которые прошли по крайней мере одну линию стандартной терапии и им нельзя получать какую-либо другую терапию). Комбинацию соединения 1 и ритуксимаба исследуют на субъектах с р/р ДВКЛ или р/р ФЛ. Соединение 1 также исследуют в комбинации с обинутузумабом на пациентах с р/р ФЛ, в комбинации с тафаситамабом на пациентах с р/р ДВКЛ и в комбинации с таземетостатом на пациентах с р/р ДВКЛ и р/р ФЛ.

[00201] Повышение дозы (часть А) позволяет оценить безопасность и переносимость повышающихся доз соединения 1 в р/р ДВКЛ и р/р ФЛ для определения МПД соединения 1 для применения в качестве монотерапии. Схему ускоренного титрования используют при первоначальных уровнях дозы; затем используют

двухпараметрическую модель логистической регрессии (BLRM), повышая дозу с контролем передозировки (EWOC) (Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer Phase I Clinical Trials: Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. *Stat Med* 1998;17(10):1103-20; Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. *STAT Med* 2008;27(13):2420-39), что помогает принимать решения о повышении/снижении дозы соединения 1.

[00202] В части В оценивают безопасность и эффективность соединения 1, введенного только при МПД или ниже или в сочетании с выбранными расширенными когортами, включающими примерно 20 подходящих для оценки субъектов в каждой из групп р/р ДВКЛ и р/р ФЛ, МКЛ или ПЛЦНС, с целью определения RP2D. В дополнение к монотерапии соединением 1, комбинации, подлежащие исследованию в части В, могут включать: соединение 1 в сочетании с ритуксимабом на субъектах с р/р ДВКЛ и р/р ФЛ, соединение 1 в сочетании с обинутузумабом на субъектах с р/р ФЛ, соединение 1 в сочетании с тафашитамабом на субъектах с р/р ДВКЛ и соединение 1 в сочетании с таземетостатом на субъектах с р/р ДВКЛ и р/р ФЛ.

[00203] В части В когорты В оценивают влияние пищи на ФК соединения 1 в подгруппе из примерно 10-12 подходящих для оценки субъектов с р/р ФЛ, МКЛ и/или ПЛЦНС. Субъектов рандомизировали в две группы, и они принимали пероральную дозу соединения 1 после употребления стандартного высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира в день 1 цикла 1 в группе 1 или в день последнего приема препарата в первом периоде (например, день 7 цикла 1 в графике дозирования 7/14) в группе 2. В течение оставшейся части периода лечения субъекты принимали пероральные дозы соединения 1 натощак. Данные этой когорты исследования воздействия приема пищи используют для исследовательской оценки воздействия пищи на фармакокинетический профиль соединения 1 у субъектов.

[00204] Соединение 1 принимают перорально один раз в сутки (QD) в запланированные для дозирования дни. В расширенных когортах в части В можно исследовать разные дозы и/или графики введения соединения 1 на основе безопасности и переносимости, определенных в части А. Все виды лечения вводят в течение 28-дневных циклов до начала клинически значимого прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или принятия субъектом/врачом решения об отказе от участия в исследовании.

[00205] В рамках части А каждый субъект получает назначенную дозу соединения 1 в день 1 цикла 1 и ежедневно в последующие запланированные для дозирования дни. Начальная доза/график приема соединения 1 составляет 0,4 мг/сутки, начиная с 1-го дня в течение 5 дней подряд с 2 днями отдыха от исследуемого препарата каждые 7 дней (5/7-дневный график) в каждом 28-дневном цикле. Если субъект не переносит начальную дозу/график, то можно использовать более низкую дозу или менее плотный график. Когорты запланированного дозирования соединения 1 в части А включают 0,1 мг (уровень дозы -2), 0,2 мг (уровень дозы -1), 0,4 мг (уровень дозы 1), 0,6 мг (уровень дозы 2), 0,8 мг (уровень дозы 3), 1,2 мг (уровень дозы 4) и 1,6 мг (уровень дозы 5). Могут быть изучены альтернативные графики дозирования, основанные на анализе имеющихся данных клинической безопасности, фармакокинетических и фармакодинамических показателей, в том числе, например, начиная с приема исследуемого препарата с 1-го дня в течение 7 дней подряд, а затем заканчивая 7-дневным перерывом каждые 14 дней (7/14-дневный график) в каждом 28-дневном цикле; начиная с приема исследуемого препарата с 1-го дня в течение 5 дней подряд с 9-дневным перерывом каждые 14 дней (5/14-дневный график) в каждом 28-дневном цикле; начиная с приема исследуемого препарата с 1-го дня в течение 14 дней подряд с 14-дневным перерывом каждые 28 дней (14/28-дневный график) в каждом 28-дневном цикле; и начиная с приема исследуемого препарата с 1-го дня в течение 21 последовательного дня с перерывом 7 дней каждые 28 дней (21/28-дневный график) в каждом 28-дневном цикле.

[00206] В части А после введения первой дозы на любом уровне дозы субъекты, получающие каждый уровень дозы, наблюдаются в течение не менее 28 дней (цикл 1, дни с 1 по 28, период оценки дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности [ДЛТ]) до начала приема следующего, более высокого уровня дозы. Первые 2 субъекта в пределах любого повышаемого уровня дозы вступают в период ДЛТ с интервалом не менее одного дня.

[00207] После завершения повышения дозы (часть А) выбранные расширенные когорты, включающие примерно 20 подходящих для оценки эффективности субъектов получают соединение 1 отдельно или в сочетании с ритуксимабом, обинутумабом, тафаситамабом или таземетостатом. Для расширенной когорты можно выбирать дозу, график и схему(ы) лечения. Расширение дозы можно проводить при МПД, установленной в части А, и/или при более низкой дозе, или при альтернативном переносимом графике дозирования, основанном на анализе имеющихся данных по безопасности, фармакокинетическе и фармакодинамике. Дозу соединения 1 можно выбирать для исследования в сочетании с ритуксимабом, обинутумабом, тафаситамабом или

таземетостатом в части В, которую первоначально оценивалась на 6 субъектах (вводная когорта для оценки безопасности), прежде чем можно будет начать испытания в когортах С-Н по примерно 20 субъектов в каждой. Если доза соединения 1 не переносится в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом, можно исследовать более низкий уровень дозы соединения 1. После анализа имеющихся показателей безопасности, ФК и/или ФД, наблюдавшихся у как минимум у 6 субъектов (вводная фаза безопасности), можно выбрать дозу/график для когорт С-Н. Расширенную когорту комбинации можно открыть после рассмотрения данных, полученных от 6 субъектов, пролеченных данной комбинацией. Рекомендуемые дозы могут быть разными для каждой комбинации. Для расширенной когорты можно выбирать один или несколько режимов дозирования.

[00208] Кроме того, в части А можно выполнять дальнейшее исследование дозы с применением гранулоцитарного колоностимулирующего фактора (G-CSF) в профилактических целях. Такое исследование могут инициировать два следующих заключения: если обнаружено, что основным токсическим эффектом, определяющим МПД, является нейтропения (т.е. длительная тяжелая нейтропения или лихорадочная нейтропения), и если анализ ответа по ФД показывает, что максимальный эффект не достигнут, то это свидетельствует в пользу исследования более высоких доз соединения 1. После просмотра всех данных по ФК, ФД, безопасности и эффективности SRC (Комитет по вопросам безопасности) может принять решение об открытии когорты в рамках части А, после установления МПД без профилактического применения G-CSF в цикле 1, с тем, чтобы определить, может ли профилактическое применение G-CSF в цикле 1 принести пользу для оптимального управления нейтропенией. Одну или несколько когорт в части В можно открыть на основе МПД, определенной без профилактического применения G-CSF, пока продолжается исследование дозы с использованием профилактического G-CSF в части А на основании оценки текущих данных.

[00209] Субъекты, включенные в когорту, выбранную для получения профилактической поддержки фактором роста с применением G-CSF (т.е. филграстима) в цикле 1, получают филграстим путем подкожной или внутривенной инъекции два раза в неделю в неделях без введения препарата при дозе 5 мкг/кг/сутки (например, 300 мкг для субъекта с массой тела 60 кг, назначаемые два раза в неделю на 2-й и 4-й неделях по 7/14-дневному графику, и 3-й и 4-й неделях по 14/28-дневному графику). В цикле 1 можно использовать другой график для G-CSF. По окончании цикла 1 исследователь определяет и при необходимости корректирует дозу и график приема профилактического G-CSF

(например, филграстима или пэгфилграстима) в соответствии с наблюдаемым у каждого субъекта ответом. Терапевтическое использование G-CSF в цикле 1 и впоследствии осуществляют по усмотрению исследователя. Филграстим можно вводить либо в амбулаторном стационаре в соответствии с утвержденной на местном уровне информацией о назначении филграстима, либо в соответствии с практикой местного учреждения.

[00210] Исследование проводят в соответствии с Международной конференцией по гармонизации (ICH) надлежащей клинической практики (GCP).

[00211] **Исследуемая популяция:** В исследование включены субъекты (мужчины или женщины) в возрасте  $\geq 18$  лет с р/р НХЛ, у которых после стандартной противораковой терапии произошел рецидив, прогрессирование заболевания (или субъект не смог переносить терапию из-за сопутствующих заболеваний или неприемлемой токсичности), или для которых не существует других утвержденных обычных терапий.

[00212] В это многоцентровое открытое исследование включено приблизительно 205 субъектов с р/р НХЛ. Приблизительно 45 субъектов с р/р ДВКЛ или р/р ФЛ включены в часть А для определения МПД для монотерапии соединением 1. В части В далее оценивается безопасность и эффективность соединения 1, вводимого в МПД или ниже МПД (отдельно или в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом) в отобранных расширенных когортах субъектам с р/р ДВКЛ, ФЛ, МКЛ или ПЛЦНС, в каждой когорте (С-Н) может быть приблизительно 20 субъектов, чтобы определить RP2D. Потенциальное воздействие пищи на ФК соединения 1 также изучают в подгруппе из 10-12 субъектов в когорте В части В. Оценку RP2D проводят на приблизительно 160 субъектах в части В. Набор участников в исследовании имеет место в Соединенных Штатах (США), Европе и/или Канаде. Для части В могут быть добавлены дополнительные центры.

[00213] **Критерии включения** Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

1. На момент подписания формы информированного согласия (ICF) испытуемому должно быть  $\geq 18$  лет.
2. Субъект должен понять и добровольно подписать ICF до проведения любых оценок/процедур, связанных с исследованием.
3. Субъект желает и способен соблюдать график визитов в ходе исследования и другие

требования протокола.

4. У субъекта в анамнезе наблюдалась НХЛ (включая ДВКЛ [т.е. ДВКЛ NOS и низкодифференцированную В-клеточную лимфому с *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* перестановками с морфологией ДВКЛ], ФЛ, МКЛ и ПЛЦНС) с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием в соответствии с одним из следующих определений:

- a. Для р/р ДВКЛ (впервые диагностированной): после не менее двух предыдущих линий терапии (например, комбинированной химиотерапии первой линии, включающей ритуксимаб, антрациклин, алкилирующее средство и стероиды, и не менее одного дополнительного лечения [вторая линия/терапия спасения]) или незавершенный курс по меньшей мере одной стандартной терапии и не соответствует критериям для получения ТСК. Все субъекты не должны соответствовать критериям для прохождения любого другого утвержденного лечения их основной лимфомы. Субъекты, прошедшие только одну линию стандартной терапии, должны не соответствовать критериям для аутологической ТСК на момент включения в исследование. Требуется документированные причины несоответствия критериям ТСК, и допустимыми причинами являются только:
  - коморбидность, определяемая как любое состояние, включая лабораторные отклонения или клинические симптомы, такие как сердечная недостаточность и тяжелые легочные заболевания, которые несут для субъекта неприемлемый риск при проведении ему/ей ТСК
  - субъект отказался от ТСК
  - лечащий врач считает, что болезнь субъекта не может быть адекватно излечена путем аутологической ТСК по таким возможным причинам, как активное заболевание после терапии спасения (т.е. заболевание не чувствительно к химиотерапии)
  - недостаточный сбор клеток CD34.
- b. В случае р/р ДВКЛ (трансформированная лимфома): после не менее 2 предшествующих линий терапии. Не более чем одна из предыдущих линий терапии может представлять собой лечение лимфомы с более низким уровнем злокачественности; должно быть осуществлено не менее одного стандартного режима лечения ДВКЛ.

- c. В случае р/р ДВКЛ (впервые диагностированной или трансформированной лимфомы), включение в когорту тафаситамаба в часть В (т.е. соединение 1 + тафаситамаб): после 1-3 системной(-их) схемы(схем) (не менее одной терапии антителами к CD20), и которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию и последующую аутологическую ТСК. Для субъектов, ранее получавших терапию CAR T CD19, необходимо провести биопсию, демонстрирующую положительный результат по CD19 после терапии CAR T (т.е. при рецидиве или при отсутствии ответа на CAR T), прежде чем включать их в когорту тафаситамаба.
- d. В случае р/р ФЛ: после не менее 2 предшествующих линий терапии и соответствие критериям лечения на момент включения в исследование на основании оценки исследователя (например, согласно критериям Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF] [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2. Можно найти на: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)]). Критериям соответствуют субъекты, у которых 1, 2, 3a или 3b степень злокачественности заболевания; субъектов с 1, 2 или 3a степенью злокачественности распределяют в когорты ФЛ в части В, а субъектов с 3b степенью злокачественности включают в когорты ДВКЛ в части В. Субъектов с ФЛ 3b степени злокачественности включают в когорту тафаситамаба в части В после прохождения ими 1-3 системной(-их) схемы(схем) (не менее одной терапии антителами к CD20), и которые не являются кандидатами на высокодозную химиотерапию и последующую аутологическую ТСК. Для субъектов, ранее получавших лечение CAR-T CD19 терапией, перед включением в когорту тафаситамаба необходима недавняя (< 1 месяца) биопсия, демонстрирующая рецидив по CD19+.
- e. В случае р/р МКЛ в части В: после не менее двух предшествующих линий терапии. Субъект должен иметь прогрессирующую форму заболевания или не отвечать на схему лечения с по крайней мере одним ингибитором ВТК (например, ибрутинибом или акалабрутинибом).
- f. В случае р/р ПЛЦНС в части В: после не менее двух предыдущих линий терапии. Кроме того, субъекты с ПЛЦНС должны отвечать следующим критериям: их неврологические симптомы стабильны (субъекты, принимающие глюкокортикоиды, должны получать стабильную дозу в течение 7 дней до дня 1).

5. У субъектов должны быть измеряемые показатели заболевания:
  - a. Определяется по не менее чем одному фтордезоксиглюкоза (ФДГ)-авидному очагу поражения и одному двумерному измеряемому заболеванию при визуализации поперечного сечения с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), при котором размер не менее одного поражения в поперечном диаметре  $> 1,5$  см, как определено в классификации Лугано для НХЛ (Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH Zucca E и др., *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068). Поддающиеся измерению заболевания не должны в прошлом подвергаться облучению.
  - b. У субъектов ПЛЦНС в части В должно быть заболевание, которое объективно измерено согласно критериям International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma (Abrey LE, и др., *JCO:* 2005, (23): 5034-5043), цитология спинномозговой жидкости (СМЖ) (при лептоменингеальном заболевании), цитология аспирации и/или фотографии сетчатки глаза (в случае лимфомы глаза, если это клинически показано).
6. Субъект соглашается на извлечение архивной опухолевой ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафин (FFPE), либо в виде опухоли целиком, либо в виде срезов/смонтированных образцов, если она была собрана в течение последнего года и если использовалась вместо скрининговой биопсии для ФД в части А.
7. В случае субъектов, участвующих в части А, субъект соглашается на предоставление и обеспечение доступа к опухоли для биопсии опухоли или FNA во время первичного обследования и FNA в цикле 1; в части В субъект соглашается на предоставление и обеспечение доступа к опухоли для парной биопсии опухоли во время первичного обследования и цикла 1.
8. Субъект характеризуется функциональным статусом 0, 1 или 2 по шкале Восточной объединенной онкологической группе (ECOG).
9. Субъекты должны иметь следующие лабораторные показатели:
  - a. Абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л без поддерживающей терапии фактором роста в течение 7 дней (14 дней в случае пэгфилграстима)
  - b. Гемоглобин (Hgb)  $\geq 8$  г/дл
  - c. Тромбоциты (plt)  $\geq 75 \times 10^9$ /л без переливания в течение 7 дней

- d. Аспартатаминотрансфераза / сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансминаза (АСТ/SGOT) и аланинаминотрансфераза / сывороточная глутамат пироват трансминаза (АЛТ/SGPT)  $\leq 2,5$  x верхняя граница нормы (ВГН)
  - e. Сывороточный билирубин  $\leq 1,5$  x ВГН, за исключением случаев синдрома Жильберта, где это значение  $\leq 2,0$ x ВГН
  - f. Расчетный клиренс креатинина в сыворотке крови составляет  $\geq 60$  мл/мин, получаемый по уравнению Кокрофта-Голта или непосредственно определяемый методом 24-часового сбора мочи
  - g. Международное нормализованное отношение (МНО)  $< 1,5$  x ВГН и частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)  $< 1,5$  x ВГН (для субъектов, не получающих терапию). Примечание: Субъекты, получающие терапию в связи с тромбоемболоическим событием, которое произошло  $>3$  месяцев до зачисления, отвечают критериям до тех пор, пока стабильна их схема лечебной антикоагуляции с использованием варфарина, низкомолекулярного гепарина или другая утвержденная антикоагуляционная или антитромбоцитарная терапевтическая схема.
10. Субъекты должны дать согласие не сдавать кровь в период приема соединения 1, в течение перерывов в приеме препарата и в течение не менее 28 дней после приема последней дозы соединения 1.
11. Женщины детородного возраста (ФСВР), должны соблюдать требования плана предотвращения беременности, включая:
- a. Либо взять на себя обязательство по истинному воздержанию от гетеросексуального контакта (которое должно проверяться на ежемесячной основе и источник документирован), или согласиться на использование и быть в состоянии соблюдать по крайней мере 2 эффективных метода контрацепции (пероральные, инъекционные или имплантируемые гормональные контрацептивы; перевязка маточных труб; внутриматочное устройство; барьерные контрацептивы со спермицидом; или вазэктомизированный партнер), один из которых должен быть барьерным, с момента подписания ICF, не позднее чем за 28 дней до начала введения соединения 1 в течение всего исследования и не позднее чем через 28 дней после приема последней дозы соединения 1, не позднее одного года после приема последней дозы ритуксимаба, вплоть до 6 месяцев после последней дозы таземестата, вплоть до 18 месяцев после последней дозы обинутузумаба, вплоть

до 3 месяцев после последней дозы тафаситамаба; и

- b. иметь 2 отрицательных теста на беременность, проверенных исследователем перед началом приема соединения 1: отрицательный тест на беременность по сыворотке крови (чувствительность не менее 25 мМЕ/мл) во время первичного обследования (от 10 до 14 дней до 1 дня цикла 1) и отрицательный тест на беременность по сыворотке или моче (по усмотрению исследователя) не позднее чем за 24 часа до дня 1 цикла исследуемого лечения (обратите внимание, что тест на беременность по сыворотке при первичном обследовании может использоваться в качестве теста до начала исследуемого лечения в день 1, если он проводится в течение предшествующих 24 часов).
- c. Избегать наступления зачатия в течение 28 дней после приема последней дозы соединения 1.
- d. Согласие на проведение тестов на беременность в ходе исследования и после окончания приема исследуемого препарата. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание\* от гетеросексуальных контактов.
- e. Согласие воздерживаться от донорства яйцеклеток во время приема соединения 1 и в течение 30 дней после прекращения приема.
- f. Согласие воздерживаться от грудного вскармливания или кормления грудным молоком в ходе приема соединения 1 в течение 28 дней после прекращения приема.

12. Мужчины должны соблюдать требования плана по предотвращению беременности, включая практику истинного воздержания (который должен быть пересмотрен ежемесячно) или соглашаться на использование презерватива (рекомендуется использовать латексный презерватив) во время полового контакта с беременной женщиной или женщиной детородного возраста (ФСВП) и избегать зачатия с даты подписания ICF, во время участия в исследовании, во время перерывов в приеме препарата и в течение не менее 90 дней после прекращения приема соединения 1, даже если он успешно прошел вазэктомию. Мужчины должны согласиться воздерживаться от донорства семенной жидкости или спермы во время приема соединения 1 и в течение 90 дней после прекращения приема. Мужчины с партнерами-женщинами детородного возраста должны использовать эффективные противозачаточные средства во время лечения таземетостатом и в течение 3 месяцев после приема последней дозы.

13. Для субъектов, включенных в подгруппу когорты В, относящуюся к изучению

воздействию пищевых продуктов в части В: (1) субъект должен согласиться и быть готов к употреблению стандартного высококалорийного питания с высоким содержанием жира; (2) субъект должен воздерживаться от употребления кофеина или ксантеносодержащих продуктов (кофе, чай, кола, шоколад и т.д.) в течение 24 часов до приема пищи.

[00214] **Критерии исключения:** Наличие любого из следующего приведет к недопущению включения субъекта в исследование:

1. У субъекта имеется какое-либо серьезное медицинское заболевание, отклонение в лабораторных показателях или психическое заболевание, которое препятствовало бы участию субъекта в исследовании.
2. У субъекта имеется любое болезненное состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
3. У субъекта имеется любое болезненное состояние, которое мешает способности интерпретировать данные, полученные в ходе исследования.
4. Ожидаемая продолжительность жизни субъекта  $\leq 2$  месяцев.
5. Субъекты с агрессивным рецидивом лимфомы, требующим немедленной циторедуктивной терапии, чтобы избежать возможных опасных для жизни последствий (например, из-за локализации опухоли).
6. Ранее субъект получал системное противораковое лечение (одобренное или исследуемое) с  $\leq 5$  периодами полувыведения или за 4 недели до начала применения соединения 1, в зависимости от того, какой из этих периодов коточе.
  - a. Субъектов, ранее получавших тафаситамаб, не включают в когорту тафаситамаба в часть В.
  - b. Субъекты, ранее получавшие таземетостат, исключаются из участия в когорте таземетостата в части В.
7. Субъект ранее принимал CAR-T или другой нацеленный на Т-клетки препарат (одобренный или исследуемый)  $\leq$  чем за 4 недели до начала приема соединения 1.
8. Субъект ранее получал CRBN-модулирующий лекарственный препарат (например, леналидомид, авадомид/СС-122, помоалидомид)  $\leq$  чем за 4 недели до начала приема соединения 1.
9. Субъектом является беременная или кормящая женщина, или она намеревается

забеременеть во время участия в исследовании.

10. У субъекта наблюдаются симптомы заболевания ЦНС (не относится к субъектам с ПЛЦНС в части В).

11. Стойкая диарея или мальабсорбция  $\geq$  2-ой степени по градации согласно Общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института рака (NCI), несмотря на медикаментозное лечение

12. Периферическая нейропатия  $\geq$  2-й степени по NCI СТСАЕ.

13. Субъект получает постоянную лечение системной иммуносупрессивной терапией или кортикостероидами (например, преднизолом или эквивалентным препаратом, не превышающим 10 мг в сутки в течение последних 14 дней) или субъекты с клинически значимой болезнью трансплантат против хозяина (БТПХ).

- a. Допускается стабильное применение ингаляционных кортикостероидов
- b. Применение стероидов для местного введения при постоянной кожной или глазной БТПХ разрешено
- c. В части В допускаются субъекты с ПЛЦНС, принимающие глюкокортикоиды, но они должны принимать стабильную дозу в течение 7 дней до дня 1 цикла 1

14. У субъекта нарушение функции сердца или клинически значимые заболевания сердца, включая следующие:

- a. Фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $< 45\%$ , определяемая сканированием с помощью равновесной радионуклидной ангиокардиографии (MUGA) или эхокардиограммой (эхо-КГ)
- b. Полная блокада левой ножки Гиса или бифасцикулярная блокада
- c. Врожденный синдром удлиненного интервала QT
- d. Стойкие или клинически значимые желудочковые аритмии
- e. QTcF  $\geq 470$  мс при скрининговой электрокардиограмме (ЭКГ; среднее значение трехкратных записей)
- f. Нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда за  $\leq 3$  месяца до начала

15. Субъект ранее прошел аутологическую ТСК  $\leq 3$  месяца до начала приема соединения

1. Если субъект ранее прошел аутологическую ТСК  $> 3$  месяцев до начала введения соединения 1, и любая связанная с лечением токсичность остается неразрешенной

(степень > 1).

16. Субъект ранее прошел аллогенную ТСК со кондиционированием интенсивности до стандартной или пониженной  $\leq 6$  месяцев до начала приема соединения 1. Если субъект ранее прошел аллогенную ТСК  $> 6$  месяцев до начала введения соединения 1, и любая связанная с лечением токсичность остается неразрешенной (степень > 1).

17. У субъекта была обширная хирургическая операция  $\leq 2$  недели до начала приема соединения 1. Субъекты должны оправиться от любых клинически значимых последствий недавней хирургической операции

18. Предшествующая лучевая терапия в течение одного месяца до начала приема соединения 1.

19. Субъект является носителем вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

20. У субъекта была выявлена хроническая активная инфекция вируса гепатита В или С (ВГВ/ВГС).

21. У субъекта в анамнезе наблюдались повторные онкологические заболевания, требующие активного непрерывного системного лечения.

22. Одновременное администрирование сильных модуляторов CYP3A4/5.

23. Одновременное введение сильных или умеренных индукторов CYP3A для субъектов, включаемых в когорты, содержащие таземетостат.

24. Перенесенная инфекция SARS-CoV-2 в течение 10 дней при легких или бессимптомных инфекциях или 20 дней при тяжелых/критических заболеваниях до начала приема соединения 1 (т.е. C1D1). Острые симптомы должны полностью пройти, и на основании оценки, проведенной исследователем по согласованию с медицинским наблюдателем, полностью отсутствуют последствия, которые могли бы подвергнуть участника исследования более высокому риску при приеме исследуемого препарата.

25. Вакцинирование против SARS-CoV-2 в течение 14 дней до начала приема соединения 1 (т.е. C1D1). Для вакцин, требующих более одной дозы, полная серия (например, обе дозы серии из двух доз) должна быть завершена до включения в исследование, если это возможно и если задержка включения в исследование не будет представлять опасность для субъекта.

[00215] **Продолжительность исследования:** Ожидается, что общая продолжительность исследования составит примерно 5-6 лет. Для включения в

исследование и оценки субъектов в части исследования, относящейся к повышению дозы (часть А), требуется примерно 32 месяца. Для включения субъектов в часть В исследования требуется примерно 13–19 месяцев. Ожидается, что завершение активного лечения и последующее наблюдение после окончания лечения займут еще от 12 до 24 месяцев. Окончание исследования — это либо дата последнего визита последнего субъекта для завершения наблюдения после лечения, либо дата точки получения последних данных от последнего субъекта, которые необходимы для первичного, вторичного и/или исследовательского анализа, как предварительно указано в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

[00216] **Лечение в рамках исследования:** Спонсор назначает субъектам уровень дозы и включает в когорту на основании соответствия субъекта требованиям и наличия свободного места. Субъекты, в когортах с назначенным уровнем дозы и когортах с одним средством (например, когорты А и В) в части В получают соединение 1 в качестве монотерапии. Потенциальное воздействие пищи на ЖК соединения 1 также исследуют в подгруппе из 10-12 субъектов в когорте В части В. Субъекты, включенные в когорты С-Н части В, получают соединение 1 в сочетании с ритуксимабом, обинутузумабом, тафаситамабом или таземетостатом.

[00217] Пациентам, получающим ритуксимаб в сочетании со соединением 1 в части В, ритуксимаб вводят (согласно вкладышу в упаковке и стандартной практике учреждения) в запланированные дни дозирования при фиксированной дозе 375 мг/м<sup>2</sup> при максимальном числе инфузий, равном 8. В цикле 1 ритуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22; в циклах 2-5 ритуксимаб вводят в день 1 каждого цикла или до наступления клинически значимого прогрессирования заболевания.

[00218] Субъектам, получающим обинутузумаб в сочетании со соединением 1 в части В, обинутузумаб (в соответствии с вкладышем в упаковке и стандартной практикой учреждения) вводят в запланированные дни приема препарата в фиксированной дозе 1,000 мг. В цикле 1 обинутузумаб предписан в дни 1, 8 и 15; в циклах 2-6, обинутузумаб предписан в день 1 каждого цикла или до наступления клинически значимого прогрессирования заболевания.

[00219] Субъектам, получающим тафаситамаб в сочетании с соединением 1 в части В, тафаситамаб вводят (в соответствии с вкладышем в упаковке и стандартной практикой учреждения) в запланированные дни приема препарата при дозе 12 мг/кг. В цикле 1 тафаситамаб принимают в дни 1, 4, 8, 15 и 22; в циклах 2 и 3 тафаситамаб принимают в

дни 1, 8, 15 и 22, затем (циклы 4+) тафаситамаб принимают раз в две недели (Q2W) в дни 1 и 15. Эти субъекты принимают соединение 1 в сочетании с тафаситамабом в течение не более 12 циклов, а затем субъекты продолжают монотерапию тафаситамабом до наступления клинически значимого прогрессирования заболевания вплоть до 2 лет общей продолжительности лечения.

[00220] Субъекты, получающие таземетостат (TAZVERIK) в сочетании с соединением 1 в части В, принимают 800 мг таземетостата перорально два раза в сутки с пищей или без нее до наступления клинически значимого прогрессирования заболевания вплоть до 2 лет общей продолжительности лечения.

[00221] Прием исследуемого препарата прекращают в общей сложности через 2 года, и его также можно прекратить при наличии признаков клинически значимого прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или решения субъекта/врача об отказе от участия в исследовании. Субъекты могут прекратить прием исследуемого препарата комбинированного лечения (например, ритуксимаба, обинутузумаба, тафаситамаба или таземетостата), если он не переносится, и продолжать прием соединения 1. Субъекты могут продолжать получать исследуемые препараты после наступления прогрессирования заболевания по усмотрению исследователя по согласованию с медицинским наблюдателем от Celgene.

[00222] **Обзор оценки ключевой эффективности:** Основной переменной эффективности является уровень реакции опухоли. Ответ на опухоль определяется исследователем. В случае НХЛ оценку эффективности осуществляют на основании материалов Международного семинара по критериям для злокачественной лимфомы (International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma. Cheson BD, и др., *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068) и критерия Довиля для интерпретации томографии методом фтордезоксиглюкозо-позитронной эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ) (Itti E. и др., *EUR J Nucl Med mol Imaging.* 2013 Sep;40(9):1312-20; Meignan M, и др., *Leuk Lymphoma.* 2014 Jan;55(1):31-37) («критерии Лугано»). В соответствующих случаях используют и другие критерии ответа, включая Международный практикум по стандартизации базовой оценки и критериев ответа при первичной лимфоме ЦНС (Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria in Primary CNS Lymphoma. Abrey LE, и др., *JCO:* 2005, (23): 5034-5043) в случае первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЦНС). Переменные эффективности, подлежащие анализу, включают реакцию опухоли в конце

лечения, долю живых и пациентов без прогрессирования заболевания, а также продолжительность ответа.

[00223] Оценки эффективности включают: клинические результаты (например, физическое обследование, конституциональные признаки), контрастные компьютерные томограммы (КТ), где это необходимо, ФДГ-ПЭТ/КТ, где это необходимо, исследование костного мозга (биопсия и аспирация), где это необходимо, и магнитно-резонансную томографию (МРТ), где это необходимо.

[00224] Субъектов оценивают на предмет эффективности в конце циклов 2, 4 и 6, а затем каждые 3 цикла до завершения лечения (ЕОТ) с использованием тех же методов, которые использовались при первоначальном осмотре. В анализ эффективности включают всех субъектов, прошедших лечение.

[00225] Описательный анализ признаков противоопухолевой активности проводят на основании клинических, лабораторных и рентгенографических обследований, включая оценку целевых очагов поражения, нецелевых очагов поражения, новых очагов поражения и общего ответа.

[00226] Переменной эффективности фокуса для части А является частота объективных ответов (ORR). Дополнительные переменные эффективности, подлежащие анализу, включают время до ответа, длительность ответа, выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS).

[00227] Переменные эффективности готовы для анализа, когда последний субъект в каждой когорте выбыл из исследования или прошел один год лечения.

[00228] Вторичные и исследовательские конечные точки включают оценку ФД соединения 1 и прогностических биомаркеров в крови и/или опухоли, а также исследование взаимосвязи параметров ФК, ФД, токсичности и действия.

[00229] **Обзор ключевых оценок безопасности:** Оценки безопасности включают: наблюдение за нежелательными явлениями (AES), физическое обследование, основные показатели жизнедеятельности/вес, общее состояние по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), лабораторные оценки безопасности (включая гематологию и клиническую химию, исследования свертывания крови и анализ мочи), наблюдение за работой сердца, включая электрокардиограммы в 12 отведениях (ЭКГ) и оценки фракции выброса левого желудочка (LVEF), сопутствующие лекарственные препараты, процедуры и терапии и тест на беременность (для женщин детородного возраста [FCBP]).

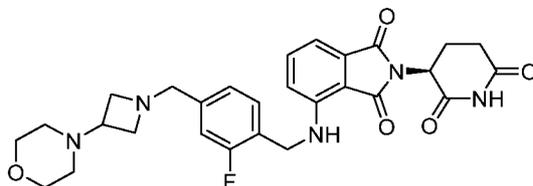
[00230] **Обзор фармакокинетических оценок:** ФК-профили соединения 1 определяют на основе последовательного взятия образцов крови.

[00231] Был процитирован ряд литературных источников, раскрытия которых включены в данный документ ссылкой во всей своей полноте.

[00232] Описанные выше варианты осуществления предназначены только для примера, и специалисты в данной области техники путем рутинного экспериментирования узнают или смогут определить многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

**Формула изобретения**

1. Способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):

**I,**

или его энантиомера, смеси энантиомеров, его таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в сочетании со вторым терапевтическим средством, где вторым терапевтическим средством является тафаситамаб, обинутузумаб или таземетостат.

2. Способ по п. 1, при условии, что, если вторым терапевтическим средством является таземетостат, то НХЛ представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ), первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС) или мантийноклеточную лимфому (МЦЛ).

3. Способ по п. 1, где НХЛ представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ) или первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС).

4. Способ по п. 3, где НХЛ представляет собой диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ).

5. Способ по п. 3, где НХЛ представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ).

6. Способ по п. 3, где НХЛ представляет собой мантийноклеточную лимфому (МКЛ).

7. Способ по п. 3, где НХЛ представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (ПЛЦНС).

8. Способ по любому из пп. 1-7, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную НХЛ.

9. Способ по п. 8, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

10. Способ по п. 8, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.
11. Способ по п. 8, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную МКЛ.
12. Способ по п. 8, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ПЛЦНС.
13. Способ по любому из пп. 8-12, где субъект получил лечение по меньшей мере одной предшествующей линией терапии.
14. Способ по любому из пп. 8-12, где субъект получил лечение по меньшей мере двумя предшествующими линиями терапии.
15. Способ по любому из пп. 8-12, где субъект получил системное лечение по 1-3 схемам, где по меньшей мере одна из схем системного лечения представляет собой терапию антителом к CD20.
16. Способ по любому из пп. от 1-7, где диагноз НХЛ поставлен впервые.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где НХЛ характеризуется наличием мутации энхансера гомолога 2 белка Zeste (EZH2).
18. Способ по любому из пп. 1-17, где вторым терапевтическим средством является тафаситамаб.
19. Способ по п. 18, где тафаситамаб вводят путем внутривенного вливания.
20. Способ по п. 18 или п. 19, где тафаситамаб вводят в количестве примерно 12 мг/кг массы тела субъекта.
21. Способ по любому из пп. 18-20, где тафаситамаб вводят в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).
22. Способ по любому из пп. 1-17, где вторым терапевтическим средством является обинутузумаб.
23. Способ по п. 22, где обинутузумаб вводят путем внутривенного вливания.
24. Способ по п. 22 или 23, где обинутузумаб вводят в количестве примерно 1000 мг.
25. Способ по любому из пп. 22-24, где обинутузумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов.

26. Способ по любому из пп. 1-17, где вторым терапевтическим средством является таземетостат.
27. Способ по п. 26, где таземетостат вводят перорально.
28. Способ по п. 26 или 27, где таземетостат вводят с пищей.
29. Способ по п. 26 или 27, где таземетостат вводят отдельно от пищи.
30. Способ по любому из пп. 26-29, где таземетостат вводят в количестве примерно 400 мг, примерно 600 мг или примерно 800 мг.
31. Способ по любому из пп. 26-30, где таземетостат вводят два раза в сутки.
32. Способ по любому из пп. 1-31, где вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.
33. Способ по п. 32, где вводят гидрохлоридную соль соединения формулы (I).
34. Способ по любому из пп. 1-33, где соединение вводят перорально.
35. Способ по п. 34, где соединение вводят в ходе приема пищи субъектом.
36. Способ по п. 34, где соединение субъекту вводят натощак.
37. Способ по любому из пп. 1-36, где соединение вводят:
  - (a) один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха,
  - (b) один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха,
  - (c) один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха,
  - (d) один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха или
  - (e) один раз в сутки в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.
38. Способ по любому из пп. 1-36, где соединение вводят в дни с 1 по 5 7-дневного цикла, в дни с 1 по 5 14-дневного цикла, в дни с 1 по 7 14-дневного цикла, в дни с 1 по 10 14-дневного цикла, в дни с 1 по 14 28-дневного цикла, в дни с 1 по 21 28-дневного цикла, в дни с 1 по 5, в дни с 8 по 12, в дни с 15 по 19 и дни с 22 по 26 28-дневного цикла, в дни с 1 по 5 и в дни с 15 по 19 28-дневного цикла, в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла или в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.
39. Способ по любому из пп. 1-38, где соединение вводят в количестве примерно 0,1 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,4 мг, примерно 0,6 мг, примерно 0,8 мг, примерно 1,2 мг или примерно 1,6 мг в сутки.

40. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

41. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

42. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

43. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, в дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-их) цикла(-ов), а затем один раз в две недели, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

44. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение тафаситамаба в дни 1, 4, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, дни 1, 8, 15 и 22 второго и третьего 28-дневных циклов, и дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ.

45. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1

второго-шестого 28-дневных циклов, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

46. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

47. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

48. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

49. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и день 1 второго-шестого 28-дневных циклов, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

50. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ или рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

51. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 5 дней с последующими 9 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ или рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.

52. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ или рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.
53. Способ по п. 1, включающий (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 14 дней с последующими 14 днями отдыха, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ или рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.
54. Способ по п. 1, включающий в себя (i) введение соединения циклами один раз в сутки в течение 21 дня с последующим отдыхом в течение 7 дней, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла; и (ii) введение таземетостата два раза в сутки, начиная с дня 1 первого 28-дневного цикла, где НХЛ представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ДВКЛ или рецидивирующую или рефрактерную ФЛ.
55. Способ по любому из пп. 1-54, где способ далее включает введение к субъекту гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF).
56. Способ по п. 55, где G-CSF представляет собой филграстим или пэгфилграстим.
57. Способ по п. 56, где филграстим вводят в количестве примерно 5 мкг/сутки/кг массы тела субъекта.
58. Способ по любому из пп. 55-57, где G-CSF вводят путем подкожной или внутривенной инъекции.
59. Способ по любому из пп. 55-58, где G-CSF вводят в дни с 15 по 28 28-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1 по 14 28-дневного цикла, или G-CSF вводят в дни с 8 по 14 и дни с 22 по 28 28-дневного цикла, тогда как соединение вводят в дни с 1 по 7 и дни с 15 по 21 28-дневного цикла.