

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090565** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.10.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.12

(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ**

(31) 62/571,870

(32) 2017.10.13

(33) US

(86) PCT/US2018/055667

(87) WO 2019/075366 2019.04.18

(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП ЭНД ДОУМ КОРП.;
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Зиммерман Захари, Чжан Сяохун
Алисия, Холланд Питер Кристофер,
Франклин Джанет, Фрайберг Грегори
(US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыу
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев
В.В., Парамонова К.В. (RU)

(57) Предусмотрены способы и композиции для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с использованием комбинации блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба и пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента.

A1

202090565

202090565

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОЙ В- КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ОПИСАНИЕ

Родственная заявка

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/571870, поданной 13 октября 2017 г., которая настоящим полностью включена посредством ссылки для всех целей.

Область техники настоящего изобретения

[002] Настоящее изобретение относится к области лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к лечению рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с использованием комбинированной терапии, включающей в себя блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба, и пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[003] Ежегодная заболеваемость неходжкинской лимфомой (NHL) в Европе и США оценивается в 15-20 случаев/100000 (Fisher and Fisher, 2004). DLBCL представляет собой наиболее распространенное злокачественное новообразование лимфатических узлов у взрослых, на его долю приходится 31% всех NHL в западных странах и 37% всех В-клеточных опухолей в мире (проект классификации NHL, Blood 1997; Swerdlow et al., классификация ВОЗ 2016). Пик заболеваемости DLBCL приходится на седьмое десятилетие (Martelli et al, 2013), причем заболеваемость увеличивается с 0,3/100000/год (35-39 лет) до 26,6/100000/год (80-84 года; Morgan et al, 1997).

[004] Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), DLBCL соответствует группе лимфоидных злокачественных образований, состоящей из крупных клеток с везикулярными ядрами, выступающими ядрышками, базофильной цитоплазмой и необычно высокой скоростью пролиферации. Диффузная В-крупноклеточная лимфома является биологически и клинически гетерогенной с подгруппами, определяемыми морфологией, иммунофенотипом, генетическими изменениями и транскрипционными паттернами. Хотя большинство случаев возникает *de novo*, некоторые из них представляют собой прогрессирование или трансформацию менее агрессивной лимфомы, например, хронического лимфоцитарного лейкоза или

фолликулярной лимфомы (Hartge and Wang, 2004). Несмотря на эту неоднородность и за исключением DLBCL первичной центральной нервной системы (ЦНС), DLBCL, как правило, подвергается лечению аналогичным образом (Gisselbrecht et al, 2010).

[005] В целом, DLBCL представляют собой агрессивные, но потенциально излечимые злокачественные новообразования. Частота излечения особенно высока у пациентов с локализованным заболеванием, при этом 5-летняя выживаемость без прогрессирования (PFS) колеблется от 80 до 85%. Пациенты с запущенным заболеванием или симптоматическим заболеванием характеризуются 5-летней PFS приблизительно 50%.

[006] Выбор лечения первой линии для пациентов с DLBCL основан на индивидуальной оценке IPI и возрасте. Это приводит к трем основным подгруппам пациентов с DLBCL: пожилым пациентам (> 60 лет, aaIPI = 0-3), молодым пациентам с низким риском (≤ 60 лет, aaIPI = 0-1) и молодым пациентам с высоким риском (≤ 60 лет, aaIPI = 2-3; Martelli et al, 2013). Циклофосфамид ритуксимаба, доксорубин, винкристин и преднизон (R-CHOP) каждые 14 или 21 день является краеугольным камнем терапии DLBCL первой линии (Zelenetz et al, 2016; Tilly et al, 2015), особенно для пожилых пациентов и более молодых пациентов с признаками низкого риска. Для пожилых пациентов введение «предварительной фазы», состоящей из винкристина и преднизона, может помочь снизить токсичность. Более молодые пациенты с признаками низкого риска могут также лечиться ритуксимабом, доксорубицином, циклофосфамидом, винкристином, блеомицином и преднизолом (RACVBP) без лучевой терапии или R-CHOP21 с лучевой терапией при массивных поражениях лимфатических узлов. Молодые пациенты с высоким риском представляют наибольшую проблему в настоящее время в лечении первой линии DLBCL. Около 30% этих пациентов являются невосприимчивыми к R-CHOP первой линии. Рассматривается несколько вариантов в дополнение к R-CHOP, включая в себя включение в клинические испытания или использование высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Аутологичные HSCT в настоящее время рекомендуются только у подходящих пациентов с DLBCL, которые не достигли полного ответа (CR) после химиотерапии первой линии, или у пациентов с химиочувствительным рецидивом (Barosi et al, 2005).

[007] Несмотря на улучшения, наблюдаемые с момента введения ритуксимаба в лечение первой линии, рецидив наблюдается у 10-20% пациентов с низким IPI и 30-50% у пациентов с высоким IPI. В настоящее время при рецидивных и рефрактерных формах DLBCL используются различные терапии спасения. Исследование CORAL не показало различий в частоте ответов при использовании ритуксимаба, ифосфамида, карбоплатина, этопозиды (RICE) или ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина (также известного как Ага-

С) и цисплатина (R-DHAP) с последующими аутологичными HSCT с общим коэффициентом ответа (ORR) 63%. Одна треть пациентов не отвечала на химиотерапию и только одна половина была в состоянии отвечать на аутологичные HSCT. Результаты были особенно плохими для пациентов, которые ранее получали ритуксимаб или характеризовались рецидивом в течение 1 года после постановки диагноза (Gisselbrecht et al, 2010). Аллогенные HSCT рассматриваются для избранной группы пациентов с рецидивом DLBCL (Friedberg, 2011). Тем не менее, это лечение связано с высоким уровнем смертности, связанной с лечением (до ~ 25%).

[008] Для пациентов, которые характеризуются неадекватным ответом или не являются кандидатами на интенсивные терапии спасения или HSCT, прогноз плохой без определенного стандарта лечения. В настоящей области техники существует явная потребность в новых способах и композициях для лечения DLBCL.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[009] Настоящее раскрытие основано на открытии того, что комбинированная терапия, включающая в себя блинатумомаб и пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент, применима при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL).

[010] Соответственно, согласно одному аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту блинатумомаба или варианта блинатумомаба и введение субъекту пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[011] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления DLBCL является невосприимчивой к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

[012] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно, например, путем непрерывной внутривенной инфузии (CIVI). Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно, например, внутривенно.

[013] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту перед введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[014] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

[015] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе по меньшей мере около 9 мкг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг.

[016] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

[017] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет около 56 дней.

[018] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет около 21 день.

[019] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации составляют от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации составляют каждый около 21 день.

[020] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего

фрагмента вводят субъекту около в день 15. Согласно еще другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

[021] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней лечения с 1 по 7 и введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту в день 1 лечения, и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[022] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней лечения с 8 по 14 и, необязательно, дозы блинатумомаба около 112 мкг или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 22 по 56 или дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 15 по 56. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 8 по 56.

[023] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает цикл без лечения, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба не вводят субъекту в течение от около 14 до около 28 дней, необязательно, когда цикл без лечения составляет около 21 день, и/или дополнительно включает один или более консолидированных циклов, в которых субъекту ежедневно вводят около 29 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в течение от около 14 до около 28 дней. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления один или более консолидированных циклов составляют каждый около 21 день.

[024] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 15 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[025] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней лечения с 8 по 56.

[026] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает цикл без лечения, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба не вводят субъекту в течение от около 14 до около 28 дней, необязательно, когда цикл без лечения составляет около 21 день, и/или дополнительно включающий один или более консолидированных циклов, при которых субъекту ежедневно вводят около 29 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в течение от около 14 до около 28 дней. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления один или более консолидированных циклов составляют каждый около 21 день.

[027] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[028] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ включает введение субъекту дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из 8-14 дней первого цикла лечения, необязательно введение дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 22 по 56 первого цикла лечения или введение субъекту дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления способ включает введение субъекту дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения.

[029] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления способ дополнительно включает цикл без лечения, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба не вводят субъекту в течение от около 14 до около 28 дней, необязательно, когда цикл без лечения составляет около 21 день, и/или дополнительно включающий один или более консолидированных циклов, в которых субъекту ежедневно вводят около 29 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в течение от около 14 до около 28 дней. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления один или более консолидированных циклов составляют каждый около 21 день.

[030] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения и введение субъекту начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 1 лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[031] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения и введение субъекту в день 1 первого цикла лечения начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[032] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения и введение субъекту начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 1 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[033] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения и введение субъекту начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 15 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта

пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[034] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения, и введение субъекту начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[035] Согласно другому аспекту предложен способ лечения DLBCL у субъекта, включающий введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения и введение субъекту начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

[036] Согласно другому аспекту способ лечения DLBCL у субъекта включает введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения, и введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 1 лечения.

[037] Согласно другому аспекту способ лечения DLBCL у субъекта включает введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения, и введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 15 лечения.

[038] Согласно другому аспекту способ лечения DLBCL у субъекта включает введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения, и введение начальной дозы

около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 19 лечения.

[039] Согласно другому аспекту предложен блинатумомаб или вариант блинатумомаба для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба или его антигенсвязывающим фрагментом.

[040] Согласно другому аспекту предложен пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с блинатумомабом или вариантом блинатумомаба.

[041] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления DLBCL является невосприимчивой к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

[042] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно, например, путем непрерывной внутривенной инфузии (CIVI). Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно, например, внутривенно.

[043] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту до введения первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[044] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

[045] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе по меньшей мере около 9 мкг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или

вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг.

[046] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

[047] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет около 56 дней.

[048] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет около 21 день.

[049] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации составляют от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации составляют каждый около 21 день.

[050] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту около в день 15. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

[051] Согласно другому аспекту предложено лекарственное средство, содержащее блинатумомаб или вариант блинатумомаба для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба или его антигенсвязывающим фрагментом.

[052] Согласно другому аспекту предложено лекарственное средство, содержащее пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с блинатумомабом или вариантом блинатумомаба.

[053] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления DLBCL является невосприимчивой к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

[054] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно, например, путем непрерывной внутривенной инфузии (CIVI). Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно, например, внутривенно.

[055] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту до введения первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента или одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[056] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

[057] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе по меньшей мере около 9 мкг. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг.

[058] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

[059] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первый цикл лечения составляет около 56 дней.

[060] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления цикл без лечения составляет около 21 день.

[061] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации каждый составляет от около 14 до около 28 дней. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления один или более циклов консолидации составляют каждый около 21 день.

[062] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту около в день 15. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

[063] Краткое описание описанного выше настоящего раскрытия не является ограничивающим, и другие особенности и преимущества раскрытых биомаркеров и способов будут очевидны из следующих графических материалов, подробного описания настоящего раскрытия, примера и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

[064] На *фиг. 1* изображен дизайн исследования и схема лечения для групп комбинированной терапии блинатумомабом и пембролизумабом. DLT = дозолимитирующая токсичность; MTD = максимально переносимая доза. Первый цикл блинатумомаба будет продолжительностью 8 недель, после чего последует интервал без лечения блинатумомабом в течение 28 дней (± 3 дня). Второй цикл консолидации блинатумомаба будет продолжительностью 28 дней при той же дозе, что и первый цикл, начиная с 9 мкг/день с еженедельным повышением дозы до достижения целевой дозы, если у субъекта имеется стабильное заболевание или частичный/полный ответ после цикла 1. Пембролизумаб будет начат в день 15 исследования для когорты Ia, в день 1 исследования для когорты Ib, IIb и IIIb и в день 19 исследования для когорт IIa и IIIa и назначен в течение 3-х недель до прогрессирования заболевания для достижения 35 циклов. ^aЧасть 1: определение максимальной переносимой дозы (MTD) блинатумомаба в комбинации с

пембролизумабом. MTD будет определяться как уровень дозы, при котором ≤ 1 из 6 субъектов испытывает дозолимитирующую токсичность (DLT) или максимальную введенную дозу (MAD). ^bЧасть 2: расширенная когорта, получающая ранее установленную максимально переносимую дозу, для оценки эффективности комбинации блинатумомаба и пембролизумаба. Дозирование будет определяться на основе MTD блинатумомаба, установленного в части 1. DLT будут постоянно контролироваться, чтобы убедиться, что они не достигают заранее определенного порога. ^cДля когорт Ia, IIa и IIIa период наблюдения DLT начнется в тот же день, что и первая доза пембролизумаба (день 15 для Ia и день 19 для IIa и IIIa), и будет продолжаться в течение 42 дней. Для когорты Ib период наблюдения DLT начнется в день 1 от начала комбинации пембролизумаб/блинатумомаб и продолжится в течение 42 дней. Для когорт IIb и IIIb период наблюдения DLT начнется после достижения целевой дозы блинатумомаба (28 мкг/день в день 8, 112 мкг/день в день 15 или 56 мкг/день в день 15 для когорт Ib, IIb и IIIb, соответственно) и будет продолжаться в течение 28 дней. Оценочный комитет величины дозы (DLRT) рассмотрит имеющиеся данные, чтобы определить, является ли блинатумомаб безопасным и переносимым, как определено критериями DLT. ^dДозировка для расширенной когорты части 2, получающей ранее установленную максимально переносимую дозу, будет основана на безопасности комбинации блинатумомаба и пембролизумаба и MTD блинатумомаба в части 1.

[065] На *фиг. 2* схематически изображена (A) структура блинатумомаба и (B) способ действия блинатумомаба.

[066] На *фиг. 3* изображена таблица, показывающая график проведения оценок для когорты Ia (и для части 2, если MTD достигнуто в когорте Ia). AE = нежелательное явление; CBC = полный анализ крови; ЦНС = центральная нервная система; CR = полный ответ; CSF = спинномозговая жидкость; КТ = компьютерная томография; DLBCL = диффузная В-крупноклеточная лимфома; ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа; FDG = фтордезоксиглюкоза; FU = продолжение; IV = внутривенно; LTFU = долгосрочное наблюдение; MRD = минимальное остаточное заболевание; MPT = магнитно-резонансная томография; MTD = максимально переносимая доза; NGS = секвенирование следующего поколения; ПЭТ = позитронно-эмиссионная томография; PK = фармакокинетика; PRO = оценка результатов пациентами; SAE = серьезное нежелательное явление. ^aПоследующее наблюдение за безопасностью будет происходить через 30 дней (+7 дней) после последней дозы каждого протокола указанной терапии. ^bВсе процедуры, завершающиеся в первый день исследуемого лечения, должны быть завершены до начала терапии, требуемой протоколом. ^cНачальная доза блинатумомаба будет 9 мкг/день, и доза будет увеличиваться с недельными

интервалами, пока не будет достигнута целевая доза. Смотрите фиг. 1. ^dПембролизумаб будет вводиться начиная с дня 15 исследования (21-дневные циклы).

[067] На *фиг. 4* изображена таблица, показывающая график дозирования пембролизумаба и соответствующие оценки для когорты Ia (и для части 2, если MTD достигнут в когорте Ia). CBC = полный анализ крови; FU = последующее наблюдение; MTD = максимально переносимая доза; PK = фармакокинетика. ^aАнтитела к лекарственному препарату пембролизумаб (сыворотка) будут собираться до введения (во время) в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: 1 (день исследования 15), 2 (день исследования 36), 4 (день исследования 78), 6 (день исследования 120), 8 (день исследования 162) и каждые 4 инфузии после этого и через 30 дней после прекращения приема пембролизумаба (или до тех пор, пока субъект не начнет новую противоопухолевую терапию). ^bОбразцы PK до введения дозы пембролизумаба (сыворотка) будут собираться в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: в первый день лечения пембролизумабом (день исследования 15) и в циклах 2 пембролизумаба (день исследования 36), 4 (день исследования 78), 6 (день исследования 120) и 8 (день исследования 162), затем каждые 4 цикла. (Смотрите фиг. 3.) ^cОбразцы PK после введения дозы будут собираться через 30 минут после инфузии в первый день лечения пембролизумабом (день исследования 15), затем в дни 2 (день исследования 16), 8 (день исследования 22) и 15 (день исследования 29) цикла 1 пембролизумаба, день 1 цикла 8 (день исследования 162) и через 30 дней после отмены пембролизумаба. (Смотрите фиг. 3.)

[068] На *фиг. 5* изображена таблица, показывающая график дозирования пембролизумаба и соответствующие оценки для когорт Ib, IIb и IIIb (и для части 2, если MTD достигнут в любой из этих когорт). CBC = полный анализ крови; FU = последующее наблюдение; MTD = максимально переносимая доза; PK = фармакокинетика. Антитела к лекарственному средству пембролизумаб (сыворотка) будут собираться до введения дозы (во время) в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: 1 (день исследования 1), 2 (день исследования 22), 4 (день исследования 64), 6 (день исследования 106), 8 (день исследования 148) и каждые 4 инфузии после этого и через 30 дней после прекращения приема пембролизумаба (или до тех пор, пока субъект не начнет новую противоопухолевую терапию). Образцы PK до введения дозы пембролизумаба (сыворотка) будут собираться в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: в первый день пембролизумаба (день исследования 1) и в циклах пембролизумаба 2 (день исследования 22), 4 (день исследования 64), 6 (день исследования 106) и 8 (день исследования 148), затем каждые 4 цикла. (Смотрите фиг. 5.) Образцы PK после введения дозы будут собираться через 30 минут после инфузии в первый день пембролизумаба (день

исследования 1), затем в дни 2 (день исследования 2), 8 (день исследования 8) и 15 (день исследования 15) цикла 1 пембролизумаба, день 1 цикла 8 (день исследования 148) и через 30 дней после отмены пембролизумаба. (Смотрите фиг. 5.)

[069] На *фиг. 6* изображена таблица, показывающая график дозирования пембролизумаба и соответствующие оценки для когорт Па и Ша (и для части 2, если МТД достигнута в любой из этих когорт). СВС = полный анализ крови; FU = последующее наблюдение; МТД = максимально переносимая доза; РК = фармакокинетика. ^aАнтитела к лекарственному средству пембролизумабу (сыворотка) будут собираться до введения дозы (во время) в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: 1 (день исследования 19), 2 (день исследования 40), 4 (день исследования 82), 6 (день исследования 124), 8 (день исследования 166) и каждые 4 инфузии после этого и через 30 дней после прекращения приема пембролизумаба (или до тех пор, пока субъект не начнет новую противоопухолевую терапию). ^bОбразцы РК до введения дозы пембролизумаба (сыворотка) будут собираться в течение 24 часов до следующих инфузий пембролизумаба: в первый день лечения пембролизумабом (день исследования 19) и в циклах пембролизумаба 2 (день исследования 40), 4 (день исследования 82), 6 (день исследования 124) и 8 (день исследования 166), затем каждые 4 цикла. (Смотрите фиг. 7.) ^cОбразцы РК после введения дозы будут собираться через 30 минут после инфузии в первый день лечения пембролизумабом (день исследования 19), затем в дни 2 (день исследования 20), 8 (день исследования 26) и 15 (день исследования 33) цикла 1 пембролизумаба, день 1 цикла 8 (день исследования 166) и через 30 дней после отмены пембролизумаба. (Смотрите фиг. 7.)

[070] На *фиг. 7* изображена таблица, показывающая пересмотренные критерии Cheson для оценки экстрамедуллярной болезни.

[071] На *фиг. 8* изображена таблица, показывающая оценку ответа с использованием классификации Лугано. Используется 5-балльная шкала (Довиль):

- 1, нет поглощения выше фона;
 - 2, поглощение \leq средостения;
 - 3, поглощение $>$ средостения, но \leq в печени;
 - 4, поглощение умеренно $>$ в печени;
 - 5, поглощение заметно выше, чем в печени и/или новых поражениях;
- X, новые области поглощения вряд ли будут связаны с лимфомой.

[072] На *фиг. 9* изображен обзор состояния когорты 1a.

[073] На *фиг. 10* изображен обзор субъекта когорты 1a.

Подробное описание некоторых иллюстративных вариантов осуществления

[074] Чтобы изобретение было более понятным, определенные технические и научные термины конкретно определены ниже. Если специально не определено где-либо еще в настоящем документе, все другие технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются значением, общепринятым для специалиста в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[075] Используемые в настоящем документе, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов, включают в себя соответствующие им множественные ссылки, если контекст явно не предписывает иное.

[076] «Приблизительно», когда используется для изменения численно определенного параметра (например, дозы блинатумомаба, варианта блинатумомаба, пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента, или продолжительности времени лечения блинатумомабом, вариантом блинатумомаба, пембролизумабом, вариантом пембролизумаба и/или его антигенсвязывающим фрагментом) означает, что параметр может варьироваться на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9 % или 10% выше или ниже указанного числового значения для этого параметра.

[077] «Введение» и «обработка», как оно применяется к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, относится к контакту экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического средства или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает в себя контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость контактирует с клеткой. Термин «введение» и «обработка» также означает обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим соединением, связывающим соединением или другой клеткой.

[078] Используемый в настоящем документе термин «антитело» относится к любой форме антитела, которая проявляет желаемую биологическую или связывающую активность. Таким образом, он используется в самом широком смысле и конкретно охватывает, без ограничения, моноклональные антитела (включая в себя полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), гуманизированные антитела, полностью человеческие антитела, химерные антитела и верблюжьи однодоменные антитела. «Исходные антитела» представляют собой антитела, полученные путем воздействия на иммунную систему антигена перед модификацией антител для предполагаемого применения, такого как гуманизация антитела для применения в качестве терапевтического средства для человека.

[079] Как правило, структурная единица основного антитела содержит тетрамер. Каждый тетрамер включает в себя две идентичные пары полипептидных цепей, каждая пара содержит одну «легкую» (около 25 кДа) и одну «тяжелую» цепь (около 50-70 кДа). Аминоконцевая часть каждой цепи включает в себя вариабельную область около от 100 до 110 или более аминокислот, в первую очередь ответственную за распознавание антигена. Карбоксиконцевая часть тяжелой цепи может определять константную область, в первую очередь ответственную за эффекторную функцию. Как правило, легкие цепи человека классифицируют как легкие цепи каппа и лямбда. Кроме того, тяжелые цепи человека, как правило, классифицируют как мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE, соответственно. Внутри легкой и тяжелой цепей вариабельные и константные области соединены областью «J» из около 12 или более аминокислот, причем тяжелая цепь также включает в себя область «D» из еще около 10 аминокислот. Смотрите, в целом, *Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))*.

[080] Вариабельные области каждой пары легкая/тяжелая цепь образуют сайт связывания антитела. Таким образом, как правило, интактное антитело содержит два сайта связывания. За исключением бифункциональных или биспецифических антител, два сайта связывания, в общем, одинаковы.

[081] Используемые в настоящем документе термины «вариабельные области» или «V-область» означают сегмент цепей IgG, который является вариабельным по последовательности между различными антителами. Он простирается до остатка 109 по Kabat в легкой цепи и 113 в тяжелой цепи.

[082] Как правило, вариабельные домены как тяжелой, так и легкой цепей содержат три гипервариабельные области, также называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые расположены в относительно консервативных каркасных областях (FR). CDR, как правило, выровнены по каркасным областям, что позволяет связываться с конкретным эпитопом. Как правило, от N-конца к C-концу вариабельные домены как легкой, так и тяжелой цепей содержат FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Присвоение аминокислот каждому домену, как правило, соответствует определениям публикаций: *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 или Chothia et al., (1989) Nature 342:878-883.*

[083] Используемый в настоящем документе термин «гипервариабельная область» относится к аминокислотным остаткам антитела, которые отвечают за связывание антигена.

Гипервариабельная область содержит аминокислотные остатки из CDR (т.е. LCDR1, LCDR2 и LCDR3 в вариабельном домене легкой цепи и HCDR1, HCDR2 и HCDR3 в вариабельном домене тяжелой цепи). Смотрите Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (определение областей CDR антитела по последовательности); смотрите также Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (определение областей CDR антитела по структуре). Используемый в настоящем документе термин «каркасные» или «FR» остатки относится к тем остаткам вариабельного домена, которые не являются остатками гипервариабельной области, определенными в настоящем документе как остатки CDR.

[084] Используемый в настоящем документе, если не указано иное, «фрагмент антитела» или «антигенсвязывающий фрагмент» относится к антигенсвязывающим фрагментам антител, т.е. фрагментам антител, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном, связанным полноразмерным антителом, например, фрагментам, которые сохраняют одну или более областей CDR. Примеры связывающих антитела фрагментов включают в себя, без ограничения, фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител, например, sc-Fv; нанотела и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[085] Антитело, которое «специфически связывается» с указанным целевым белком, представляет собой антитело, которое проявляет преимущественное связывание с этой мишенью по сравнению с другими белками, но эта специфичность не требует абсолютной специфичности связывания. Антитело считается «специфическим» для своей целевой мишени, если его связывание является определяющим для присутствия целевого белка в образце, например, без получения нежелательных результатов, таких как ложноположительные результаты. Антитела или их связывающие фрагменты, используемые в настоящем изобретении, будут связываться с целевым белком с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза больше, предпочтительно по меньшей мере в десять раз больше, более предпочтительно по меньшей мере в 20 раз больше и наиболее предпочтительно по меньшей мере в 100 раз больше, чем аффинность к нецелевым белкам. Как используется в настоящем документе, считается, что антитело специфически связывается с полипептидом, содержащим данную аминокислотную последовательность, например, аминокислотную последовательность молекулы зрелого человеческого PD-1 или человеческого PD-L1, зрелого человеческого CD19 или зрелого человеческого CD3, если она связывается с полипептидами, содержащими эту последовательность, но не связывается с белками, в которых эта последовательность отсутствует.

[086] «Химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям антитела, полученного из определенного вида (например, человека) или принадлежащего конкретному классу или подклассу антитела, в то время как остаток цепи(ей) идентичен или гомологичен соответствующим последовательностям в антителе, происходящем из другого вида (например, мыши) или принадлежащего другому классу или подклассу антитела, а также фрагментам таких антител, до тех пор, пока они проявляют желаемую биологическую активность.

[087] «Антитело человека» относится к антителу, которое содержит только последовательности белка человеческого иммуноглобулина. Человеческое антитело может содержать мышинные углеводные цепи, если оно производится у мыши, в клетке мыши или в гибридоме, полученной из клетки мыши. Аналогично, «антитело мыши» или «антитело крысы» относится к антителу, которое содержит только последовательности иммуноглобулина мыши или крысы, соответственно.

[088] «Гуманизированное антитело» относится к формам антител, которые содержат последовательности отличных от человеческих антител (например, мышинных), а также антител человека. Такие антитела содержат минимальную последовательность, полученную из отличного от человеческого иммуноглобулина. В общем, гуманизированное антитело будет содержать по существу все, по меньшей мере один и, как правило, два переменных домена, в которых все или по существу все гипервариабельные петли соответствуют таковым у отличного от человеческого иммуноглобулина и все или по существу все области FR являются последовательностями иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело необязательно также будет содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, таковой иммуноглобулина человека. Префикс «hum», «hu» или «h» добавляется к обозначениям клонов антител, когда необходимо отличить гуманизированные антитела от исходных антител грызунов. Гуманизированные формы антител грызунов, как правило, содержат те же последовательности CDR исходных антител грызунов, хотя некоторые аминокислотные замены могут быть включены для увеличения аффинности, увеличения стабильности гуманизированного антитела или по другим причинам.

[089] «Биотерапевтическое средство» означает биологическую молекулу, такую как антитело и/или sc-Fv, которая блокирует передачу сигналов лиганд/рецептор в любом биологическом пути, который поддерживает поддержание и/или рост опухоли или подавляет противоопухолевый иммунный ответ.

[090] Используемый в настоящем документе термин «блинатумомаб» относится к конструкции биспецифического антитела CD19хCD3, также известной как BiTE® или биспецифические рекрутеры Т-клеток (Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and co-stimulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002;100(6):690-697; Schlereth B, Kleindienst P, Fichtner I, et al. Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a bispecific antibody construct specific for Murine CD3. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(7):785-796). Блинатумомаб представляет собой конструкцию антитела BiTE® с двойной специфичностью связывания (фиг. 2). Т-клетки связаны своим анти-CD3-фрагментом, тогда как В-лимфоциты и другие В-клетки связаны анти-CD19-фрагментом. Эта уникальная особенность блинатумомаба позволяет ему временно соединять злокачественные клетки с Т-клетками, вызывая тем самым опосредованное Т-клетками уничтожение связанной злокачественной клетки.

[091] Блинатумомаб специфически нацеливается на клетки, которые экспрессируют CD19, маркер, экспрессируемый исключительно В-клетками, включая в себя В-клетки-предшественники острого лимфобластного лейкоза (ALL), с аффинностью $1,6 \times 10^{-9}$ М. Блинатумомаб рекрутирует и активирует Т-клетки через более низкую аффинность взаимодействия с CD3 ($8,7 \times 10^{-8}$ М). Эти активированные Т-клетки затем индуцируют половинный максимальный лизис целевых клеток в диапазоне *in vitro* от 10 до 100 пг/мл, показывая, что блинатумомаб является чрезвычайно мощной молекулой (Dreier et al, 2002).

[092] В ходе элиминации опухолевых клеток активированные Т-клетки синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины в виде фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкина (IL)-6 и IL-2, который может вызывать такие симптомы, как повышение температуры или снижение артериального давления. Данные *in vitro* демонстрируют высвобождение цитокинов в результате опосредованной блинатумомабом активации Т-клеток, которая может быть ослаблена кортикостероидами без нарушения цитотоксической активности. Данные *in vivo* указывают на то, что высвобождение цитокинов наиболее заметно после первой дозы блинатумомаба.

[093] Благодаря своей уникальной способности перенаправлять Т-клетки через CD3 в направлении лизиса опухолевых клеток CD19+, блинатумомаб может вызывать повторную элиминацию целевых клеток цитотоксическими Т-клетками и поликлональный ответ ранее примированных CD4+ и CD8+ Т-клеток. Противоопухолевая активность эффективна в широком диапазоне соотношений эффекторных клеток к целевым (Е:Т).

[094] В отсутствие CD19+ целевых клеток не будет происходить цитотоксичность или высвобождение цитокинов. Блинатумомаб действует строго специфично и зависимо от

целевых клеток в отношении цитотоксического действия. Наличие как целевых CD19⁺-клеток, так и Т-клеток необходимо для его цитотоксической активности.

[095] По состоянию на июль 2017 года блинатумомаб (BLINCYTO®) показан для лечения рецидивирующего или рефрактерного ALL из предшественников В-клеток в Соединенных Штатах. Во многих странах за пределами Соединенных Штатов он показан для отрицательного по филадельфийской хромосомой рецидивирующего или рефрактерного ALL из предшественников В-клеток (например, в Европейском союзе, Мексике, Канаде, Норвегии, Исландии, Австралии и Южной Корее).

[096] Как используется в настоящем документе, «конструкция биспецифического антитела CD19xCD3» (включая в себя биспецифическое одноцепочечное антитело CD19xCD3 - иногда оба термина используются в настоящем документе взаимозаменяемо) обозначает одну полипептидную цепь, содержащую два связывающих домена. Такие конструкции биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3 являются предпочтительными в контексте способов/графика дозирования по настоящему изобретению. Каждый связывающий домен содержит по меньшей мере одну переменную область из тяжелой цепи антитела («область VH или H»), причем область VH первого домена связывания специфически связывается с молекулой эпсилон CD3, а область VH второго домена связывания специфически связывается с CD19. Два связывающих домена необязательно связаны друг с другом коротким полипептидным спейсером. Неограничивающим примером для полипептидного спейсера является Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) и его повторы. Каждый связывающий домен может дополнительно содержать одну переменную область из легкой цепи антитела («область VL или L»), причем область VH и область VL в каждом из первого и второго доменов связывания связаны друг с другом, например, с помощью полипептидного линкера, например, типа, раскрытого и заявленного в EP 623679 B1, но в любом случае достаточно длинного, чтобы позволить области VH и области VL первого связывающего домена и области VH и области VL второго связывающего домена образовывать пару друг с другом так, чтобы вместе они были способны специфически связываться с соответствующими первым и вторым связывающими доменами. Такие конструкции биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3 подробно описаны в WO 99/54440 и WO 2004/106381, и WO 2008/119565.

[097] Термин «связывающий домен» характеризует в связи с настоящим изобретением домен полипептида, который специфически связывается/взаимодействует с данной целевой структурой/антигеном/эпитопом. Таким образом, связывающий домен представляет собой «сайт взаимодействия антигенов». Термин «сайт взаимодействия

антигена» определяет, в соответствии с настоящим изобретением, мотив полипептида, который способен специфически взаимодействовать с конкретным антигеном или конкретной группой антигенов, например, идентичным антигеном у разных видов. Указанное связывание/взаимодействие также понимается как определение «специфического распознавания». Термин «специфически распознающий» в соответствии с настоящим изобретением означает, что молекула антитела способна специфически взаимодействовать и/или связываться по меньшей мере с двумя, предпочтительно по меньшей мере с тремя, более предпочтительно по меньшей мере с четырьмя аминокислотами антигена, например, человеческого CD3-антигена, человеческого CD19-антигена и/или человеческого PD-1-антигена, как определено в настоящем документе. Такое связывание может быть проиллюстрировано специфичностью «принципа ключ-замок». Таким образом, специфические мотивы в аминокислотной последовательности домена связывания и антигена связываются друг с другом в результате их первичной, вторичной или третичной структуры, а также в результате вторичных модификаций указанной структуры. Специфическое взаимодействие сайта взаимодействия антигена с его специфическим антигеном может также привести к простому связыванию указанного сайта с антигеном. Кроме того, специфическое взаимодействие связывающего домена/сайта взаимодействия антигена с его специфическим антигеном может альтернативно приводить к инициированию сигнала, например, из-за индукции изменения конформации антигена, олигомеризации антигена и т.д. Предпочтительным примером связывающего домена в соответствии с настоящим изобретением является антитело. Связывающий домен может представлять собой моноклональное или поликлональное антитело или происходить из моноклонального или поликлонального антитела.

[098] Белок CD19 человека характеризуется учетным номером UniProt P15391. Белок CD3 человека включает в себя гамма-, дельта-, эпсилон- и дзета-субъединицы, которые характеризуются учетными номерами UniProt P09693 (CD3G), P04234 (CD3D), P07766 (CD3E) и P20963 (CD3Z).

[099] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического антитела, применяемая в способах/графиках дозирования по настоящему изобретению, характеризуется расположением доменов VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

[0100] Однако также предусмотрено, что способы по настоящему изобретению могут быть осуществлены с использованием конструкций биспецифических одноцепочечных антител CD19xCD3 других компоновок доменов, таких как

VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

VL(CD19)-VH(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),
 VH(CD19)-VL(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),
 VL(CD3)-VH(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),
 VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),
 VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19) или
 VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

CDR	Последовательность	SEQ ID NO
CD3 CDR-H1	GYTFTRYTMH	1
CD3 CDR-H2	YINPSRGYTNYNQKFKD	2
CD3 CDR-H3	YYDDHYCLDY	3
CD3 CDR-L1	RASSSVSYMN	4
CD3 CDR-L2	DTSKVAS	5
CD3 CDR-L3	QQWSSNPLT	6
CD19 CDR-H1	GYAFSSYWMN	7
CD19 CDR-H2	QIWPGDGDNTNYNGKFKG	8
CD19 CDR-H3	RETTTVGRYYYAMDY	9
CD19 CDR-L1	KASQSVDYDGDSYLN	10
CD19 CDR-L2	DASNLVS	11
CD19 CDR-L3	QQSTEDPWT	12

Таблица 1. Последовательности CDR тяжелой и легкой цепи CD3 и CD19.

[0101] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержит:

(a) CDR тяжелой цепи к CD3, включающие в себя CD3 CDR-H1, представленную в виде GYTFTRYTMH (SEQ ID NO: 1), CD3 CDR-H2, представленную в виде YINPSRGYTNYNQKFKD (SEQ ID NO: 2), и CD3 CDR-H3 представленную в виде YYDDHYCLDY (SEQ ID NO: 3); и/или

(b) CDR легкой цепи к CD3, включающие в себя CD3 CDR-L1, представленную в виде RASSSVSYMN (SEQ ID NO: 4), CD3 CDR-L2, представленную в виде DTSKVAS (SEQ ID NO: 5), и CD3 CDR-L3, представленную в виде QQWSSNPLT (SEQ ID NO: 6); и/или

(c) CDR тяжелой цепи к CD19, включающие в себя CD19 CDR-H1, представленную в виде GYAFSSYWMN (SEQ ID NO: 7), CD19 CDR-H2, представленную в виде QIWPGDGDNTNYNGKFKG (SEQ ID NO: 8), и CD19 CDR-H3, представленную в виде RETTTVGRYYYAMDY (SEQ ID NO: 9); и/или

(d) CDR легкой цепи к CD19, включающие в себя CD19 CDR-L1, представленную в виде KASQSVDYDGDSYLN (SEQ ID NO: 10), CDR-L2 CD19, представленную в виде

DASNLVS (SEQ ID NO: 11), и CD19 CDR-L3, представленную в виде QQSTEDPWT (SEQ ID NO: 12).

[0102] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержит CD3 CDR тяжелой и легкой цепи. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержит CD3 CDR тяжелой и легкой цепи, а также CD19 CDR тяжелой и легкой цепи.

[0103] Альтернативно, предпочтительно, чтобы конструкция биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержала:

(a) CD19 варибельную тяжелую цепь, представленную в виде QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGD TNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 13) (кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в виде caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggctctc agtgaagatt tcttgcaagg ctctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag actacgacgg taggccgta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc accgtctct cc (SEQ ID NO: 14)); и/или

(b) CD19 варибельную легкую цепь, представленную в виде DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVS GIPPRFSGSGSGTDFLNIHPVEK VDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 15) (кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в виде gatataccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc atctctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatcaa tctagtttct gggatcccac ccaggttag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg acgttcggtg gagggacca gctcgagatc aaa (SEQ ID NO: 16)); и/или

(c) CD3 варибельную тяжелую цепь, представленную в виде DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPSRGYT NYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTL TVSS (SEQ ID NO: 17) (кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в виде gatatacaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg tcttgcaaga ctctggcta caccttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaactca

gccgtggtta tactaattac aatcagaagt tcaaggaca gccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac
atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat gatgatcatt actgccttga ctactggggc
caaggcacca ctctcacagt ctctca (SEQ ID NO: 18); и/или

(d) CD3 переменную легкую цепь, представленную в виде
DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPY
RFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 19)

(кодируемую нуклеотидной последовательностью, представленной в виде gacattcagc
tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt
tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtggt cttctggagt
ccctatcgc ttactggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcaca tccagcagcat ggagctgaa gatgctgcca ctattactg
ccaacagtggt agtagtaacc cgctcacgtt cgggtctggg aaccaagctgg agctgaaa (SEQ ID NO: 20)).

[0104] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержит CD19 переменную тяжелую и легкую цепь и/или CD3 переменную тяжелую и легкую цепь. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления конструкция биспецифического одноцепочечного антитела CD19xCD3, применяемая в способах по настоящему изобретению, содержит CD19 переменную тяжелую и легкую цепь, а также CD3 переменную тяжелую и легкую цепь.

[0105] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления указанная конструкция биспецифического одноцепочечного антитела содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из

(a) аминокислотной последовательности, представленной в виде
DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFFGGGKLEIKGGGGSGGG
GSGGGGSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQI
WPGDGDNTYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYY
AMDYWGQGTITVTVSSGGGGSDIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWV
KQRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC
ARYYDDHYCLDYWGQGTITVTVSSVEGGSGGGSGGGSGGVDDIQLTQSPAIMSASPGE
KVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSSYSLTISS
MEAEDAATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 21);

(b) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной в виде gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca
gaggccacc atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgtg atagttatt gaactgtac caacagattc
caggacagcc accaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct gggatccac ccaggttag ttggcagtggtg

tctgggacag acttcaccct caacatccat cctgtggaga aggtggatgc tgcaacat cactgtcagc aaagtactga
 ggatccgtgg acgttcgggt gagggacca gctcgagatc aaagtggtg gtggttctgg cggcgggcgc tccggtggtg
 gtggttctca ggtgcagctg cagcagtctg gggctgagct ggtgaggcct gggtcctcag tgaagattc ctgcaaggct
 tctggctatg cattcagtag ctactggatg aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat
 ttggcctgga gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccaactctgac tgcagacgaa tcctccagca
 cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcgggtctat ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta
 ggccgttatt actatgctat ggactactgg ggccaaggga ccacggctac cgtctcctcc ggaggtgggt gatccgatat
 caaactgcag cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct ggctacacct
 ttactagta cagcatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg gaatggattg gatacattaa tcctagccgt
 ggttatacta attacatca gaagtcaag gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca
 actgagcagc ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc cttgactact ggggccaagg
 caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaaagtga ggttctgggt gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca
 ttcagctgac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt
 gtaagttaca tgaactggtg ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggattat gacacatcca aagtggcttc
 tggagtccct tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg
 ctgccactta ttactgcaa cagtggagta gtaaccgct cagttcgggt gctgggacca agctggagct gaaa (22);

(с) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, характеризующейся идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по отношению к последовательности нуклеиновой кислоты по (b), причем указанная аминокислотная последовательность способна специфически связываться с CD3 и CD19; и

(d) аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, которая вырождена в результате генетического кода в нуклеотидную последовательность (b), причем указанная аминокислотная последовательность способна специфически связываться с CD3 и CD19.

[0106] Термины «рак», «раковый» или «злокачественный» относятся или описывают физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток.

[0107] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления рак представляет собой лимфому. Используемый в настоящем документе термин «лимфома» относится к группе раковых клеток крови, которые развиваются из лимфоцитов. Лимфомы включают в себя, без ограничения, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, например, В-клеточную лимфому (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфому из клеток мантийной зоны

(MCL), лимфомы маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому, лейкоз ворсистых клеток, первичную лимфому центральной нервной системы и т.п.), Т-клеточную лимфому (например, лимфобластную лимфому/лейкоз из предшественников Т-клеток, лимфомы из периферических Т-клеток и т.п.) или НК-клеточную лимфому. Примером лимфомы в соответствии с некоторыми иллюстративными вариантами осуществления, которая реагирует на комбинированную терапию блинатумомаб/пембролизумаб, является DLBCL.

[0108] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления опухолевая масса ткани лимфатического узла и/или экстранодальной лимфомы, вызванной DLBCL, характеризуется опухолями, имеющими размер более чем около 10×10 мм, более чем около 15×15 мм или более чем около 20×20 мм или даже больше. Аналогично, если опухоль определяется в трех измерениях, опухолевая масса ткани лимфатического узла и/или экстранодальной лимфомы, вызванной DLBCL, может характеризоваться опухолями, имеющими размер более чем около $10 \times 10 \times 10$ мм, более чем около $15 \times 15 \times 15$ мм, более чем около $20 \times 20 \times 20$ мм или даже больше.

[0109] Ткань лимфатического узла предпочтительно включает в себя лимфатические узлы (включая в себя области лимфатических узлов и/или структуры лимфы) и селезенку. Области лимфатических узлов могут быть определены как области лимфатических узлов и окружающей ткани. Примеры включают в себя шейные узлы на шее, подмышечные узлы в подмышечной впадине, паховые узлы в паху и/или средостенные узлы в груди. Структуры лимфы могут быть определены как органы или структуры, которые представляют собой часть лимфатической системы, такие как лимфатические узлы, селезенка и вилочковая железа.

[0110] Соответственно, согласно некоторым из вышеизложенных вариантов осуществления пациент имеет, среди прочего, по меньшей мере один, два, три, четыре, пять или более увеличенных лимфатических узлов.

[0111] Используемый в настоящем документе термин «экстранодальная лимфома» относится к лимфоме, при которой после рутинных стадийных процедур отсутствует или присутствует только «незначительное» узловое поражение наряду с клинически «доминантным» экстранодальным компонентом, для которого первичное лечение должно часто быть направленным. Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления экстранодальная лимфома включает в себя центральную нервную систему (ЦНС), кожную ткань, молочную железу, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой тракт, глазную ткань, костный мозг и/или кости.

[0112] Используемый в настоящем документе термин «CDR» означает определяющую комплементарность область(и) в вариабельной области иммуноглобулина, определенную с использованием системы нумерации Kabat, если не указано иное.

[0113] «Химиотерапевтическое средство» представляет собой химическое соединение, применимое для лечения рака. Классы химиотерапевтических средств включают в себя, без ограничения: алкилирующие средства, антимаболиты, ингибиторы киназы, растительные алкалоиды веретеного яда, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, фотосенсибилизаторы, антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), антипрогестероны, регуляторы подавления рецепторов эстрогена (ERD), антагонисты рецепторов эстрогена, агонисты лютеинизирующего релизинг-гормона, антиандрогены, ингибиторы ароматазы, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF, антисмысловые олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию генов, вовлеченных в аномальную пролиферацию клеток или рост опухоли. Химиотерапевтические средства, используемые в способах лечения по настоящему изобретению, включают в себя цитостатические и/или цитотоксические средства.

[0114] Термин «Chothia», используемый в настоящем документе, означает систему нумерации антител, описанную в публикации Al-Lazikani et al., JMB 273: 927-948 (1997), включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0115] Термин «консервативно модифицированные варианты» или «консервативная замена» относится к заменам аминокислот в белке другими аминокислотами, имеющими сходные характеристики (например, заряд, размер боковой цепи, гидрофобность/гидрофильность, конформация и жесткость остова и т.д.) таким образом, что изменения могут часто осуществляться без изменения (или существенного изменения) биологической активности или другого желаемого свойства белка, такого как аффинность и/или специфичность к антигену. Специалисты в настоящей области техники признают, что, как правило, одиночные аминокислотные замены в несущественных областях полипептида существенно не изменяют биологическую активность (смотрите, например, Watson et al. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)). Кроме того, замены структурно или функционально сходных аминокислот с меньшей вероятностью нарушают биологическую активность.

[0116] «Содержащие» или варианты, такие как «содержат», «содержит» или «состоит из», используются во всем описании и формуле изобретения во всеобъемлющем смысле, т.е. для указания наличия заявленных признаков, но не для исключения наличия или добавления дополнительных признаков, которые могут существенно улучшить работу или

полезность любого из вариантов осуществления настоящего изобретения, если контекст не требует иного из-за выраженного языка или необходимого значения.

[0117] Термин «по существу состоит из» и варианты, такие как «по существу состоят из» или «по существу состоящий из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любых перечисленных элементов или групп элементов и необязательное включение других элементов, аналогичных или отличающихся от перечисленных элементов, которые существенно не изменяют основные или новые свойства указанной схемы, способа или композиции дозировки. В качестве неограничивающего примера, если показатель генных сигнатур определен как суммарный показатель экспрессии РНК для набора генов, который состоит из указанного списка генов, специалисту в настоящей области техники будет понятно, что этот показатель генных сигнатур может включать в себя уровень экспрессии РНК, определенный для одного или более дополнительных генов, предпочтительно не более чем трех дополнительных генов, если такое включение не оказывает существенного влияния на способность прогнозирования.

[0118] Термин «каркасная область» или «FR» в контексте настоящего описания обозначает переменные области иммуноглобулина, исключая области CDR.

[0119] «Гомология» относится к сходству последовательностей между двумя полипептидными последовательностями, когда они оптимально выровнены. Когда положение в обеих из двух сравниваемых последовательностей занято одной и той же субъединицей мономера аминокислоты, например, если положение в CDR легкой цепи двух разных антител занято аланином, то эти два антитела гомологичны в этом положении. Процент гомологии представляет собой количество гомологичных положений, общих для двух последовательностей, деленное на общее количество сравниваемых положений $\times 100$. Например, если 8 из 10 положений в двух последовательностях совпадают или гомологичны, когда последовательности оптимально выровнены, то эти две последовательности на 80% гомологичны. Как правило, сравнение проводится, когда две последовательности выровнены для получения максимального процента гомологии. Например, сравнение может быть выполнено с помощью алгоритма BLAST, в котором параметры алгоритма выбираются так, чтобы обеспечить наибольшее совпадение между соответствующими последовательностями по всей длине соответствующих эталонных последовательностей.

[0120] Следующие ссылки относятся к алгоритмам BLAST, часто используемым для анализа последовательности: Алгоритмы BLAST: Altschul, S. F., et al., (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) *Nature Genet.* 3:266-272; Madden, T. L., et al., (1996) *Meth.*

Enzymol. 266:131-141; Altschul, S. F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J. C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J. M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M. O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Schwartz, R. M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D. J., et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S. F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; СТАТИСТИКА ВЫРАВНИВАНИЯ: Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039 и Altschul, S. F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, N.Y.

[0121] «Выделенное антитело» и «выделенный фрагмент антитела» относится к состоянию очистки и в таком контексте означает, что указанная молекула по существу не содержит других биологических молекул, таких как нуклеиновые кислоты, белки, липиды, углеводы или другой материал, такой как клеточный мусор и ростовые среды. Как правило, термин «выделенный» не предназначен для обозначения полного отсутствия такого материала или отсутствия воды, буферов или солей, если они не присутствуют в количествах, которые по существу мешают экспериментальному или терапевтическому применению связующего соединения в качестве описано в настоящем документе.

[0122] Термин «Kabat», используемый в настоящем документе, означает систему выравнивания и нумерации иммуноглобулинов, впервые разработанную Elvin A. Kabat ((1991) Sequence of the Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.) ,

[0123] Используемый в настоящем документе термин «моноклональное антитело» или «mAb», или «Mab» относится к популяции по существу гомогенных антител, т.е. молекулы антитела, составляющие эту популяцию, идентичны по аминокислотной последовательности, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Напротив, обычные (поликлональные) препараты антител, как правило, включают в себя множество различных антител, имеющих разные аминокислотные последовательности в своих переменных доменах, особенно своих CDR, которые часто специфичны для разных эпитопов.

Модификатор «моноклональный» указывает на характер антитела, получаемого из по существу гомогенной популяции антител, и его не следует истолковывать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены гибридным способом, впервые описанным Kohler et al. (1975) *Nature* 256: 495 или могут быть получены способами рекомбинантной ДНК (смотрите, например, патент США № 4816567). «Моноклональные антитела» также могут быть выделены из библиотек фаговых антител с использованием технологий, описанных в Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624-628 и Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, например. Смотрите также Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116: 731.

[0124] «Интерферон гамма» и «IFN γ » (также называемый иммунным интерфероном или интерфероном типа II) относится к плейотропному цитокину, участвующему в регуляции почти всех фаз иммунных и воспалительных реакций, включая в себя активацию, рост и дифференцировку Т-клеток, В-клеток, макрофагов, НК-клеток и других типов клеток, таких как эндотелиальные клетки и фибробласты. IFN γ усиливает экспрессию МНС на антигенпрезентирующих клетках, а также играет важную роль в активации лимфоцитов для усиления противоопухолевых эффектов.

[0125] IFN γ может способствовать сдерживанию прогрессии и роста опухоли путем увеличения презентации опухолевого антигена опухолеспецифическим Т-клеткам и увеличения восприимчивости к цитотоксичности НК. Помимо стимулирования иммунного ответа на опухоль, IFN- γ также может индуцировать экспрессию факторов, подавляющих опухоль.

[0126] «Олигонуклеотид» относится к нуклеиновой кислоте, длина которой, как правило, составляет от 5 до 100 смежных оснований, и наиболее часто от 10 до 50, от 10 до 40, от 10 до 30, от 10 до 25, от 10 до 20, от 15 до 50, от 15 до 40, от 15 до 30, от 15 до 25, от 15 до 20, от 20 до 50, от 20 до 40, от 20 до 30 или от 20 до 25 смежных оснований в длину.

[0127] «Пациент» или «субъект» относится к любому отдельному субъекту, для которого требуется терапия или который участвует в клиническом испытании, эпидемиологическом исследовании или используется в качестве контроля, включая в себя людей, нечеловекообразных приматов, млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, лошади, собаки, кошки и т.п., и исследовательские животные, такие как нечеловекообразные приматы, крысы, мыши, собаки, кролики и т.п.

[0128] Используемый в настоящем документе термин «пембролизумаб» относится к гуманизованному моноклональному антителу, которое связывается и блокирует PD-1. Пембролизумаб работает за счет повышения способности иммунной системы организма

выявлять и бороться с опухолевыми клетками, блокируя взаимодействие между PD-1 и его лигандами, PD-L1 и PD-L2, тем самым активируя Т-лимфоциты, которые могут поражать как опухолевые клетки, так и здоровые клетки.

[0129] Последовательность PD-1 человека характеризуется учетным номером UniProt Q9UMF3.

[0130] Известно, что монотерапия пембролизумабом лечит меланому, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточный рак головы и шеи у пораженных индивидуумов, имеющих более высокую плотность базовой инфильтрации CD8⁺ Т-клеток, генной сигнатуры IFN γ и экспрессию PD-L1, чем уровни, найденные у неответчающих людей.

[0131] Используемый в настоящем документе термин «пембролизумаб» относится к коммерчески доступному моноклональному антителу под фирменным названием KEYTRUDA® (Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, NJ), описанному в WO2016196173 и патентах США № 8354509 и 8900587, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей, а также его вариантам и антигенсвязывающим фрагментам. Пембролизумаб может быть охарактеризован одной или любой комбинацией домена тяжелой цепи, домена легкой цепи, вариабельного домена тяжелой цепи, вариабельного домена легкой цепи, определяющей комплементарность последовательностью тяжелой цепи и определяющей комплементарность последовательностью легкой цепи, описанными ниже.

[0132] Пембролизумаб может содержать последовательность тяжелой цепи, представленную в виде

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG
 GTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG
 TTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE
 FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLT
 VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 23), и
 последовательность легкой цепи, представленную в виде
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQ
 APRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTK
 VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 24).

[0133] Пембролизумаб может содержать последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), представленную в виде QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG GTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG TTVTSS (SEQ ID NO: 25), и вариабельного домена легкой цепи (VL), представленную в виде

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA SYLES GVPARFSGSGSGTDFLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 26).

[0134] Пембролизумаб может содержать следующие определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR): NYMY (HCDR1, SEQ ID NO: 27); GINPSNGGTNFN (HCDR2, SEQ ID NO: 28) и RYRFDMGFDY (HCDR3, SEQ ID NO: 29).

[0135] Пембролизумаб может содержать следующие определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR): RASKGVSTSGYSYLH (LCDR1, SEQ ID NO: 30); LASYLES (LCDR2, SEQ ID NO: 31) и QHSRDLPLT (LCDR3, SEQ ID NO: 32).

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрен пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий CDR тяжелой цепи SEQ ID NO: 27, 28 и 29 и CDR легкой цепи SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[0137] Согласно другим вариантам осуществления предусмотрен пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий последовательности CDR тяжелой цепи и легкой цепи из пары последовательностей VH/VL SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 26.

[0138] Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления предусмотрен пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 25 или ее вариант, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 26 или ее вариант. Согласно другим вариантам осуществления вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность с гомологией или идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) по отношению к SEQ ID NO: 25, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность с гомологией или идентичностью последовательности, составляющей

по меньшей мере 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) по отношению к SEQ ID NO: 26.

[0139] Используемый в настоящем документе термин «вариант последовательности вариабельной области тяжелой цепи» представляет собой последовательность, которая идентична эталонной последовательности, за исключением того, что содержит до 17 консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR) и предпочтительно характеризуется наличием менее чем десяти, девяти, восьми, семи, шести или пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области. Используемый в настоящем документе термин «вариант последовательности вариабельной области легкой цепи» представляет собой последовательность, которая идентична эталонной последовательности, за исключением того, что содержит до пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR) и предпочтительно характеризуется наличием менее чем четырех, трех или двух консервативных аминокислотных замен в каркасной области.

[0140] Согласно другим вариантам осуществления предусмотрен пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 23 или ее вариант, и/или легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 24 или ее вариант. Согласно другим вариантам осуществления вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность с гомологией или идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) по отношению к SEQ ID NO: 23, и/или легкую цепь, содержащую последовательность с гомологией или идентичностью последовательности, составляющей по меньшей мере 80% (например, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99%) по отношению к SEQ ID NO: 24.

[0141] Используемый в настоящем документе термин «вариант блинатумомаба» или «вариант пембролизумаба» относится к моноклональному антителу, которое содержит последовательности тяжелой цепи и легкой цепи, которые идентичны последовательностям блинатумомаба или пембролизумаба, соответственно, за исключением того, что они содержат до пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR) и предпочтительно характеризуются наличием менее чем четырех, трех или двух консервативных аминокислотных замен в каркасной области и содержат до 17 консервативных аминокислотных замен в каркасной области (т.е. вне CDR) и предпочтительно характеризуются наличием менее чем десяти, девяти, восьми, семи, шести или пяти консервативных аминокислотных замен в каркасной области, и предпочтительно характеризуются наличием менее чем четырех, трех или двух консервативных

аминокислотных замен в каркасной области. Другими словами, блинатумомаб и вариант блинатумомаба или пембролизумаб и вариант пембролизумаба содержат идентичные последовательности CDR, но отличаются друг от друга из-за наличия консервативной аминокислотной замены не более чем в трех или шести других положениях в их полноразмерных последовательностях легкой и тяжелой цепи, соответственно. Вариант блинатумомаба по существу такой же или лучше, чем блинатумомаб, в отношении следующих свойств: аффинность связывания с CD19, аффинность связывания с CD3 и нейтрализующий эффект *in vivo*. Вариант пембролизумаба по существу такой же или лучше, чем пембролизумаб, в отношении следующих свойств: аффинность связывания с PD-1 и нейтрализующий эффект *in vivo*.

[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления представлены биологические аналоги пембролизумаба.

[0143] Используемый в настоящем документе термин «биоподобный» используется таким образом, который согласуется с рабочим определением, обнародованным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и/или Министерством здравоохранения Канады, которое определяет биоподобный продукт, который должен быть «очень похожим» на эталонный продукт (несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах), или аналогичным определением, используемым другим регулирующим органом во всем мире. На практике не должно быть клинически значимых различий между эталонным продуктом и биоподобным продуктом с точки зрения безопасности, чистоты и эффективности. Согласно некоторым вариантам осуществления проводят двойное слепое сравнительное фармакокинетическое (PK) перекрестное исследование в однократной дозе для сравнения пембролизумаба с потенциальным биоподобным антителом для определения сопоставимой биодоступности.

[0144] Используемый в настоящем документе термин «эталонный продукт» используется для обозначения коммерчески доступного пембролизумаба или коммерчески доступного блинатумомаба.

[0145] Используемый в настоящем документе термин «критерии ответа RECIST 1.1» означает определения, изложенные в Eisenhauer et al., E. A. et al., Eur. J Cancer 45: 228-247 (2009) для целевых поражений или нецелевых поражений, в зависимости от ситуации, на основании контекста, в котором измеряется ответ.

[0146] «Ответивший на лечение пациент» применительно к специфическому противоопухолевому ответу на описанное в настоящем документе лечение комбинированной терапией означает, что пациент проявлял противоопухолевый ответ.

[0147] «Образец», когда он относится к опухоли или любому другому биологическому материалу, указанному в настоящем документе, означает образец, который был удален у субъекта. Биологические образцы включают в себя жидкости организма (такие как кровь, сыворотка, плазма, моча, слюна, синовиальная жидкость, спинномозговая жидкость и т.п.) и тканевые источники, которые содержат злокачественные CD19-позитивные лимфоциты. Способы получения биопсии тканей и биологических жидкостей у пациентов хорошо известны в настоящей области техники. Как правило, биологический образец, который включает в себя мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), в частности В-клетки и Т-клетки, является предпочтительным в качестве источника.

[0148] Образец, который включает в себя мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), в частности В-клетки и Т-клетки, предпочтительно отбирают из периферической крови пациента-человека. Другими предпочтительными образцами являются цельная кровь, сыворотка, плазма или синовиальная жидкость, причем плазма или сыворотка являются наиболее предпочтительными.

[0149] Другой предпочтительный образец, полученный от пациента, представляет собой биопсию лимфатического узла. Биопсию лимфатического узла, например, получают с помощью эксцизионной биопсии аномального лимфатического узла или большой послеоперационной биопсии вовлеченного органа. В некоторых случаях биопсия с помощью режущей иглы может обеспечить адекватную ткань для диагностики. Кроме того, может быть выполнена адекватная биопсия костного мозга. Диагностика может быть дополнена профилированием экспрессии генов. Более предпочтительно, диагноз предпочтительно ставится гематопатологом, имеющим опыт диагностики лимфом, в частности DLBCL, предпочтительно применяя классификацию ВОЗ по лимфоидному новообразованию (смотрите таблицу 1 на странице 30 публикации Armitage in Blood (2007), Vol. 110 (1): 29-36). Иногда также предпочтительно выполнять иммуногистохимию и иногда применять цитогенетическую или флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) для уточнения первоначального диагноза.

[0150] Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения DLBCL диагностируется в соответствии с симптомами, описанными в настоящем документе, и/или путем применения средств и способов, описанных в настоящем документе, таких как биопсия лимфатического узла, иммуногистохимия, цитогенетика, профилирование генов и/или FISH.

[0151] После того, как диагноз поставлен и, предпочтительно, подтвержден, дополнительные тесты, такие как повторная биопсия с помощью дополнительного опытного гематопатолога и/или дополнительных исследований изображений, включая в себя компьютерную томографию, ультразвуковое исследование и/или ПЭТ-сканирование грудной клетки, брюшной полости и/или таза, выполняются для получения дополнительной информации о степени распространения заболевания в организме. Этот процесс называется стадированием. Результаты этих тестов помогут определить наиболее эффективный курс лечения.

[0152] Доступен ряд тестов стадирования, чтобы помочь определить, какие области организма были затронуты фолликулярной лимфомой. Тесты, которые могут быть выполнены, включают в себя: КТ, анализы крови, биопсию костного мозга и/или ПЭТ.

[0153] Стадирование предусматривает разделение пациентов на группы (стадии) на основе того, сколько лимфатической системы вовлечено во время диагностики. Стадирование помогает определить прогноз человека и варианты лечения.

[0154] Стадии лимфомы могут быть определены следующим образом:

Стадия I - вовлечена только одна область лимфатического узла или только одна структура лимфы.

Стадия II - вовлечены две или более области лимфатических узлов или структуры лимфатических узлов на одной стороне диафрагмы.

Стадия III - области или структуры лимфатических узлов с обеих сторон диафрагмы.

Стадия IV - широко распространено поражение ряда органов или тканей, кроме областей или структур лимфатических узлов, таких как печень, легкие или костный мозг.

[0155] Когда назначается стадия, она также включает в себя букву А или В для обозначения наличия лихорадки, потери массы или ночной потливости. «А» означает, что эти симптомы отсутствуют; «В» означает, что они есть. Например, у человека с заболеванием стадии 1В есть признаки рака в области одного лимфатического узла и симптомы «В» (лихорадка, потеря массы и/или ночная потливость).

[0156] В настоящем изобретении DLBCL предпочтительно ставят в соответствии с критериями, изложенными в публикации Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

[0157] «Устойчивый ответ» означает устойчивый терапевтический эффект после прекращения лечения терапевтическим средством или комбинированной терапией, описанной в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления устойчивый ответ имеет продолжительность, которая по меньшей мере такая же, как

продолжительность лечения, или по меньшей мере в 1,5, 2,0, 2,5 или 3 раза больше, чем продолжительность лечения.

[0158] «Стандарт системной противоопухолевой терапии» относится к принятым с медицинской точки зрения процессам диагностики и лечения, которым клиницист следует при конкретной форме рака у конкретного пациента, который может включать в себя одну или более биологических терапий (например, иммунотерапию) и/или одну или более цитотоксических химиотерапий, которые могут быть хорошо известны специалисту в настоящей области техники. Как используется в настоящем документе, стандартная системная противоопухолевая терапия не включает в себя комбинированную терапию блинатумомабом/пембролизумабом.

[0159] «Срез ткани» относится к одной части или куску образца ткани, например, тонкому срезу ткани, вырезанному из образца нормальной ткани или опухоли.

[0160] Термин «лечить» или «лечение» DLBCL, используемый в настоящем документе, означает введение блинатумомаба, варианта блинатумомаба, пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, у которого диагностирован DLBCL, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например, уменьшение количества злокачественных клеток, уменьшение размера опухоли, уменьшение скорости инфильтрации злокачественных клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования или роста опухоли.

[0161] Положительные терапевтические эффекты при раке могут быть измерены несколькими способами (смотрите W. A. Weber, J. Null. Med. 50:1S-10S (2009); Eisenhauer et al., выше). Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления ответ на блинатумомаб, вариант блинатумомаба, пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент оценивают с использованием критериев RECIST 1.1. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение, достигаемое терапевтически эффективным количеством, представляет собой любое из частичного ответа (PR), полного ответа (CR), выживания без прогрессирования (PFS), выживания без заболевания (DFS), объективного ответа (OR) или общего выживания (OC). Описанная в настоящем документе схема введения лекарственного средства терапии, которая эффективна для лечения первичного или вторичного рака печени, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст и масса пациента, а также от способности терапии вызывать ответ у субъекта. Хотя вариант осуществления способа лечения, лекарственные средства и применения по настоящему изобретению могут быть неэффективными в достижении положительного терапевтического эффекта у каждого

субъекта, он должен делать это у статистически значимого числа субъектов, что определяется любым статистическим тестом, известным в настоящей области техники, таким как t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий, U-критерий по Манну и Уитни, критерий Крускала-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкеера-Терпстра и критерий Уилкоксона.

[0162] «Опухоль», как это применяется к субъекту, у которого диагностирован или предположительно имеется первичный или вторичный рак печени, относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или массе ткани любого размера. Солидная опухоль представляет собой аномальный рост или массу ткани, которая обычно не содержит кист или жидких областей. Различные типы солидных опухолей названы по типу клеток, которые их формируют. Примерами солидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (рак крови), как правило, не образуют солидных опухолей (Национальный институт рака, словарь терминов по раку).

[0163] Термин «размер опухоли» относится к общему размеру опухоли, который можно измерить в виде длины и ширины опухоли. Размер опухоли может быть определен различными способами, известными в настоящей области техники, такими как, например, путем измерения размеров опухоли(ей) при удалении из субъекта, например, с помощью штангенциркуля, или находясь в теле, используя способы визуализации, например, сканирование кости, ультразвук, компьютерная томография или МРТ.

Способы, применение и медикаменты

[0164] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения рака у индивидуума, включающему введение индивидууму комбинированной терапии, которая включает в себя: блинатумомаб или вариант блинатумомаба и пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент.

[0165] Комбинированная терапия также может включать в себя одно или более дополнительных терапевтических средств. Дополнительным терапевтическим средством может быть, например, химиотерапевтическое средство, биотерапевтическое средство, иммуногенное средство (например, аттенуированные раковые клетки, опухолевые антигены, антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, импульсно полученные из опухолевого антигена или нуклеиновых кислот, иммуностимулирующие цитокины (например, IL-2, IFN-2, GM-CSF) и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины, такие как GM-CSF, но без ограничения). Конкретная дозировка и схема дозировки дополнительного терапевтического средства могут дополнительно варьироваться, и оптимальная доза, схема дозирования и способ

введения будут определяться на основе конкретного терапевтического средства, которое используется.

[0166] Примеры химиотерапевтических средств включают в себя такие алкилирующие средства, как тиотепа и циклофосфамид; такие алкилсульфонаты, как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; такие азиридины, как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая в себя алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогенины (особенно булатацин и булатацинон); камптотецин (включая в себя синтетический аналог топотекан); бриостатин; статический кальций; СС-1065 (включая в себя его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (особенно криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая в себя синтетические аналоги, KW-2189 и СВІ-ТМІ); элейтеробин; статины поджелудочной железы; саркодиктин; спонгистатин; такие азотистые иприты, как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, гидрохлорид окиси мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; такие нитрозомочевины, как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; такие антибиотики, как энедииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин *gamma* и калихеамицин *phi*, смотрите, например, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994); динемидин, включая в себя динемидин А; такие бисфосфонаты, как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и родственные хромофоры энедииновых антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, каминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая в себя морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, marcellomycin, такие митомицины, как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; такие антиметаболиты, как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); такие аналоги фолиевой кислоты, как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; такие аналоги пурина, как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; такие аналоги пиримидина, как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, энцитабин, флоксуридин; такие андрогены, как калустерон, дромостанолонпропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; такие антиадреналовые средства, как

аминоглутетимид, митотан, трилостан; такой наполнитель фолиевой кислоты, как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидный гликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; такие майтанзиноиды, как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; интракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2, 2', 2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, риридин А и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ара-С»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел и доксетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; такие аналоги платины, как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); такие ретиноиды, как ретиноевая кислота; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного. Также включены антигормональные средства, которые действуют для регуляции или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая в себя, например, тамоксифен, ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LYI 17018, онапристон и торемифен (Fareston); ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, которая регулирует выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, ацетат мегестрола, экземестан, форместан, фадрозол, ворозол, летрозол и анастрозол; и такие антиандрогены, как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного.

[0167] Каждое терапевтическое средство в комбинированной терапии по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в одном и том же лекарственном средстве (также называемом в настоящем документе фармацевтической композицией), которое включает в себя терапевтическое средство и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ и разбавителей, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

[0168] Каждое терапевтическое средство в комбинированной терапии по настоящему изобретению можно вводить одновременно (т.е. в одном и том же лекарственном средстве), комбинированно (т.е. в отдельных лекарственных средствах, вводимых один за другим в любом порядке) или последовательно в любом порядке. Последовательное введение особенно применимо, когда терапевтические средства в комбинированной терапии находятся в разных лекарственных формах (одно средство представляет собой таблетку или капсулу, а другое средство представляет собой стерильную жидкость) и/или их вводят в различных схемах дозирования, например, биотерапевтическое средство, которое вводят по меньшей мере ежедневно, и биотерапевтическое средство, которое вводят реже, например, один раз в неделю, один раз каждые две недели или один раз каждые три недели, и/или вводят в течение разных промежутков времени, например, одно терапевтическое средство вводят внутривенно в течение 30 минут и одно терапевтическое средство вводят CIVI в течение более продолжительного времени, чем один час.

[0169] Согласно особенно предпочтительным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят перед введением пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента. Согласно другим особенно предпочтительным вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят одновременно с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба или его антигенсвязывающим фрагментом. Согласно другим вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят после введения пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере одно из терапевтических средств в комбинированной терапии вводят с использованием той же схемы дозирования (дозы, частоты и продолжительности лечения), которую обычно используют, когда средство применяется в качестве монотерапии для лечения того же рака. Согласно другим вариантам осуществления пациент получает меньшее общее количество по меньшей мере одного из терапевтических средств в комбинированной терапии, чем когда средство используется в качестве монотерапии, например, меньшие дозы, менее частые дозы и/или более короткая продолжительность лечения.

[0171] Комбинированная терапия по настоящему изобретению может использоваться до или после операции по удалению опухоли и может использоваться до, во время или после лучевой терапии.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированную терапию по настоящему изобретению вводят пациенту, который ранее не подвергался лечению биотерапевтическим или химиотерапевтическим средством, т.е. является ранее не

леченным от рака. Согласно другим вариантам осуществления комбинированную терапию вводят пациенту, которому не удалось достичь устойчивого ответа после предшествующей терапии (например, после неудачной или неэффективной терапии системной противораковой терапией, которая не является комбинированной терапией блинатумомаб/пембролизумаб), т.е. является ранее леченным от рака.

[0173] Комбинированная терапия по настоящему изобретению, как правило, применяется для лечения опухоли, которая достаточно велика, чтобы ее можно было обнаружить путем пальпации или способами визуализации, хорошо известными в настоящей области техники, такими как МРТ, ультразвук или САТ-сканирование.

[0174] Выбор схемы дозирования (также называемой в настоящем документе схемой введения) для комбинированной терапии по настоящему изобретению зависит от нескольких факторов, включая в себя скорость циркуляции сыворотки или ткани субъекта, уровень симптомов, иммуногенность субъекта и доступность целевых клеток, тканей или органов у подвергаемого лечению индивидуума. Предпочтительно схема дозирования максимизирует количество каждого терапевтического средства, доставляемого пациенту, в соответствии с приемлемым уровнем побочных эффектов. Соответственно, количество дозы и частота введения каждого биотерапевтического и химиотерапевтического средства в комбинации частично зависят от конкретного терапевтического средства, тяжести подлежащего лечению рака и характеристик пациента. Руководство по выбору подходящих доз антител, цитокинов и малых молекул доступны. Смотрите, например, Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom et al. (1999) *New Engl. J. Med.* 341 : 1966-1973; Slamon et al. (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky et al. (2000) *New Engl. J. Med.* 343 : 1594-1602; *Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed)*; Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002). Определение подходящей схемы дозирования может быть выполнено клиницистом, например, с использованием параметров или факторов, в отношении которых в настоящей области техники известно или предполагается, что они повлияют на лечение или предположительно повлияют на лечение, и будет зависеть, например, от истории болезни пациента (например, предыдущей терапии), типа и стадии подлежащего лечению рака и биомаркеров ответа на один или более терапевтических средств в комбинированной терапии. Оптимальная доза для

блинатумомаба в комбинации с пембролизумабом может быть определена путем повышения или снижения дозы одного или обоих этих средств.

[0175] Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, которое включает в себя блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба, для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба и/или его антигенсвязывающим фрагментом.

[0176] Дополнительно предусмотрено лекарственное средство, которое содержит пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент, для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с блинатумомабом и/или вариантом блинатумомаба.

[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство, содержащее блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба или пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано выше, может быть предусмотрено в виде жидкой композиции или получено путем восстановления лиофилизированного порошка со стерильной водой для инъекций перед применением.

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство, содержащее блинатумомаб, предусмотрено в стеклянном флаконе, который содержит стерильный, без консервантов, от белого до не совсем белого, лиофилизированный порошок для внутривенного вливания после восстановления стерильной водой для инъекций. Восстановленный раствор добавляют в инфузионный пакет, содержащий 0,9% NaCl и специфический для продукта стабилизатор (Стабилизатор раствора для внутривенного вливания). Стабилизатор раствора для внутривенного вливания поставляется в стеклянных одноразовых флаконах для инъекций по 10 мл в виде стерильного прозрачного жидкого концентрата, не содержащего консервантов, от бесцветного до слегка желтого цвета.

[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство, содержащее пембролизумаб, предусмотрено в стеклянном флаконе, который содержит около 100 мг пембролизумаба в 4 мл раствора. Каждый 1 мл раствора содержит 25 мг пембролизумаба и составлен в: L-гистидине (1,55 мг), полисорбате 80 (0,2 мг), сахарозе (70 мг) и воде для инъекций, USP. Раствор требует разбавления для инфузии для внутривенного введения.

[0180] Биотерапевтические средства в комбинированной терапии по настоящему изобретению могут вводиться путем непрерывной инфузии или дозами с интервалами, например, ежедневно, через день, три раза в неделю или один раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели, ежемесячно, раз в два месяца и т.д. Общая недельная доза, как правило,

составляет по меньшей мере 0,05 мкг/кг, 0,2 мкг/кг, 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг, 0,2 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг массы тела или более. Смотрите, например, Yang et al. (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold et al. (2002) *New Engl. J. Med.* 346: 1692-1698; Liu et al. (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67: 451-456; Portielji et al. (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52: 133-144.

[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления, в которых используется пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент, схема дозирования будет включать введение пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе 1, 2, 3, 5 или 10 мг/кг с интервалами около 14 дней (± 2 дня) или около 21 день (± 2 дня), или около 30 дней (± 2 дня) на протяжении всего курса лечения. Согласно предпочтительному варианту осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент применяют в дозе 200 мг (фиксированной) каждые 3 недели.

[0182] Согласно другим вариантам осуществления, которые используют пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинированной терапии, схема дозирования будет включать введение пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе от около 0,005 мг/кг до около 10 мг/кг с индивидуальным повышением дозы. Согласно другим вариантам осуществления с повышением дозы интервал между дозами будет постепенно сокращаться, например, около 30 дней (± 3 дня) между первой и второй дозой, около 21 день (± 3 дня) между второй и третьей дозами. Согласно определенным вариантам осуществления интервал дозирования будет составлять около 21 день (± 3 дня) для доз, следующих за второй дозой.

[0183] Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят парентеральную дозировку, например внутривенную (IV) инфузию, лекарственного средства, содержащего любой из пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0184] Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в жидком лекарственном средстве в дозе, выбранной из группы, состоящей из 1 мг/кг каждые две недели (Q2W) или каждые 14 дней (Q14D), 2 мг/кг Q2W или Q14D, 3 мг/кг Q2W или Q14D, 5 мг/кг Q2W или Q14D, 10 мг Q2W или Q14D, 1 мг/кг каждые три недели (Q3W) или каждый 21 день (Q21D), 2 мг/кг Q3W или Q21D, 3 мг/кг Q3W или Q21D, 5 мг/кг Q3W или Q21D, 10 мг Q3W или Q21D и эквиваленты постоянных доз любой из этих доз, например, 200 мг Q3W или Q21D.

[0185] Согласно некоторым вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент предусмотрен в дозировке около 10 мг, около 20 мг, около 30 мг, около 40 мг, около 50 мг, около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг или около 400 мг.

[0186] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент предусмотрен в дозировке около 200 мг. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент предусмотрен в виде жидкого лекарственного средства, которое содержит 25 мг/мл пембролизумаба, 7% (мас./об.) сахарозы, 0,02% (мас./об.) полисорбата 80 в 10 мМ гистидинового буфера pH 5,5.

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления выбранную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента вводят посредством внутривенной инфузии. Согласно одному варианту осуществления выбранную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба и/или его антигенсвязывающего фрагмента вводят посредством внутривенной инфузии в течение периода времени от 25 до 40 минут или около 30 минут.

[0188] Согласно некоторым вариантам осуществления блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в течение первого периода времени (т.е. «первого цикла лечения») и второго периода времени (т.е. «цикла консолидации»). Необязательно, вводят один или более дополнительных циклов консолидации, например, в течение третьего периода времени, четвертого периода времени, пятого периода времени и т.д. Период времени между двумя циклами лечения, когда блинатумомаб или вариант блинатумомаба не вводят (например, время между первым циклом лечения и первым циклом консолидации) называется циклом «без лечения».

[0189] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что указанный первый цикл лечения составляет по меньшей мере около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дня, около 23 дня, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 день, около 32 дня,

около 33 дня, около 34 дня, около 35 дней, около 36 дней, около 37 дней, около 38 дней, около 39 дней, около 40 дней, около 41 день, около 42 дня, около 43 дня, около 44 дня, около 45 дней, около 46 дней, около 47 дней, около 48 дней, около 49 дней, около 50 дней, около 51 день, около 52 дня, около 53 дня, около 54 дня, около 55 дней, около 56 дней, около 57 дней, около 58 дней, около 59 дней, около 60 дней, около 61 день, около 62 дня, около 63 дня или дольше.

[0190] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что указанный первый цикл лечения составляет от около 35 до около 77 дней, от около 42 до около 70 дней, от около 49 до около 63 дней, от около 52 до около 60 дней или от около 54 до около 58 дней или любое количество дней между этими интервалами.

[0191] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления предусмотрено, что указанный первый цикл лечения составляет около 56 дней.

[0192] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что цикл консолидации составляет по меньшей мере около 2 дня, около 3 дня, около 4 дня, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дня, около 23 дня, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 день, около 32 дня, около 33 дня, около 34 дня или около 35 дней.

[0193] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что цикл консолидации составляет от около 7 до около 49 дней, от около 14 до около 42 дней, от около 21 до около 35 дней, от около 23 до около 33 дней или от около 25 до около 31 дня или любое количество дней между этими диапазонами.

[0194] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления предусмотрено, что цикл консолидации составляет около 28 дней.

[0195] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что цикл без лечения составляет по меньшей мере около 2 дня, около 3 дня, около 4 дня, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 день, около 22 дня, около 23 дня, около 24 дня, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около 28 дней, около 29 дней, около 30 дней, около 31 день, около 32 дня, около 33 дня, около 34 дня или около 35 дней.

[0196] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления предусмотрено, что цикл без лечения составляет от около 7 до около 49 дней, от около 14 до около 42 дней, от около 21 до около 35 дней, от около 23 до около 33 дней или от около 25 до около 31 дня или любое количество дней между этими диапазонами.

[0197] Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления предусмотрено, что цикл без лечения составляет около 28 дней (+/- 3 дня).

[0198] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе и/или в одной или более повышающихся дозах и/или в поддерживающей дозе. Используемый в настоящем документе термин «начальная доза» представляет собой первое дозированное количество блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба, например, около 9 мкг/день. Используемый в настоящем документе термин «поддерживающая доза» представляет собой дозированное количество блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба, которое вводят позже по времени, чем начальная доза, и которое представляет собой большее количество дозировки, чем начальная доза. Например, начальная доза может составлять около 9 мкг/день, а поддерживающая доза может составлять около 28 мкг/день, около 56 мкг/день или около 112 мкг/день.

[0199] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба предоставляются субъекту в виде начальной дозы, поддерживающей дозы и одной или более повышающихся доз.

[0200] Используемый в настоящем документе термин «повышающаяся доза» представляет собой дозу, которая больше начальной дозы, но не является величиной поддерживающей дозы. Согласно определенным вариантам осуществления повышающаяся доза представляет собой дозу, которая больше, чем величина поддерживающей дозы. Согласно иллюстративному варианту осуществления повышающаяся доза представляет собой дозу, которая меньше, чем величина поддерживающей дозы. Например, когда поддерживающая доза составляет около 56 мкг/день или около 112 мкг/день, повышающаяся доза может составлять около 28 мкг/день.

[0201] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления начальная доза, повышающаяся доза и/или поддерживающая доза могут каждая вводиться субъекту ежедневно в течение периода времени, например, в течение около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней, около

[0203] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба предусмотрен в дозировке от около 9 мкг до около 112 мкг в день. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба предусмотрен в дозировке от около 9 мкг до около 56 мкг в день. Согласно другим иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба предусмотрен в дозировке от около 9 до около 28 мкг в день.

[0204] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления, которые используют вариант блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба в первом цикле лечения и/или в одном или более циклах консолидации, режим дозирования включает введение блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба первоначально в дозе около 9 мкг/день, с повышением дозы у индивидуального пациента приблизительно с 7-дневным интервалами до максимальной дозы около 28 мкг/день, около 56 мкг/день или около 112 мкг/день. Как только максимальная доза достигнута, эта доза продолжается до завершения первого цикла лечения или первого цикла консолидации.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят парентеральное дозирование, например, внутривенную (IV) инфузию (например, посредством непрерывной внутривенной инфузии (CIVI)) лекарственного средства, содержащего блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба.

[0206] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба предусмотрен в виде одноразового стеклянного флакона для инъекций объемом 4 мл, содержащего стерильный, без консервантов, от белого до не совсем белого цвета, лиофилизированный порошок для внутривенной инфузии после разведения стерильной водой для инъекций. Стандартный коммерческий флакон блинатумомаба составляет 35 мкг (при номинальном наполнении 38 мкг). Согласно конкретному варианту осуществления флакон восстанавливают 3 мл стерильной воды (например, стерильной воды для орошения), чтобы получить раствор с концентрацией 12,5 мкг/мл. Раствор 12,5 мкг/мл затем может быть дополнительно разбавлен до концентрации, зависящей от дозы и конечного объема дозы, до введения.

[0207] Восстановленный раствор добавляют в инфузионный пакет, содержащий 0,9% NaCl и специфический для продукта стабилизатор (стабилизатор раствора для внутривенного введения). Стабилизатор раствора для внутривенного введения предотвращает адсорбцию блинатумомаба на поверхности инфузионных компонентов. Стабилизатор раствора для внутривенного введения поставляется в стеклянных

одноразовых флаконах для инъекций по 10 мл в виде стерильного прозрачного жидкого концентрата без консервантов, от бесцветного до слегка желтого цвета.

[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления выбранную дозу блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба вводят посредством внутривенной инфузии, например, CIVI. Согласно одному варианту осуществления выбранную дозу блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба вводят CIVI в течение периода времени около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 13 часов, около 14 часов, около 15 часов, около 16 часов, около 17 часов, около 18 часов, около 19 часов, около 20 часов, около 21 час, около 22 часа, около 23 часа или около 24 часа. Согласно особенно иллюстративному варианту осуществления выбранную дозу блинатумомаба и/или варианта блинатумомаба вводят CIVI в виде непрерывной инфузии в течение 24-часового периода времени.

[0209] Согласно некоторым иллюстративным вариантам осуществления пациента выбирают для лечения комбинированной терапией по настоящему изобретению, если у пациента гистологически подтверждена DLBCL, которая (1) не поддается лечению первым или более поздним лечением; (2) является первым или более поздним рецидивом, и он получил по меньшей мере два предшествующих лечения (одно из которых может быть терапией первой линии); или (3) перенес трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (HSCT).

[0210] Лекарственные средства, описанные в настоящем документе, могут быть предусмотрены в виде набора, который содержит первый контейнер и второй контейнер и вкладыш в упаковку. Первый контейнер содержит по меньшей мере блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба, а второй контейнер содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащего пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент. Набор может, необязательно, содержать вкладыш в упаковку или этикетку, которая включает в себя инструкции по лечению пациента от рака с использованием лекарственных средств. Первый и второй контейнеры могут состоять из одинаковых или разных форм (например, флаконов, шприцов и бутылок) и/или материалов (например, пластика или стекла). Набор может дополнительно содержать другие материалы, которые могут быть применимы для введения лекарственных средств, такие как разбавители, фильтры, пакеты для внутривенного вливания и катетеры, инфузионные насосы, иглы и шприцы. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления набора в инструкциях указано, что лекарственные средства предназначены для применения при лечении пациента с DLBCL.

Фармацевтические композиции

[0211] Настоящее изобретение относится к применению описанных выше средств для профилактического и/или терапевтического лечения, как описано ниже. Соответственно, блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба и/или пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции, подходящие для введения. Такие композиции, как правило, содержат блинатумомаб и/или вариант блинатумомаба или пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» предназначен для обозначения любых и всех растворителей, дисперсионных сред, покрытий, антибактериальных и противогрибковых средств, изотонических и задерживающих абсорбцию средств и т.п., совместимых с фармацевтическим введением. Использование таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в настоящей области техники. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или средство несовместимо с активным соединением, предполагается их применение в композициях. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции.

[0212] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению составлена так, чтобы она была совместимой с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное, трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тонуса, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать кислотами или основаниями, такими как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с множественными дозами, сделанные из стекла или пластика.

[0213] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают в себя стерильные водные растворы (где растворимы в воде) или дисперсии и

стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения, IS, ICV и/или IT подходящие носители включают в себя физиологический солевой раствор, бактериостатическую воду, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) или физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить в шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъеклируемых композиций может быть достигнута включением в композицию средства, которое задерживает абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0214] Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Используемая в настоящем документе однократная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для подлежащего лечению субъекта; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, а также от ограничений, присущих настоящей области приготовления такого активного соединения для лечения индивидуума.

[0215] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с необязательными инструкциями для введения.

[0216] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, желательно ли местное или системное

лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть внутритуморовым или парентеральным. Парентеральное введение включает в себя внутривенное капельное, подкожное, внутрибрюшинное или внутримышечное введение, интратекальное или внутрижелудочковое введение.

[0217] Согласно одному варианту осуществления однократные дозы или измеренные дозы композиции, которая включает в себя блинатумомаб, вариант блинатумомаба, пембролизумаб, вариант пембролизумаба и/или его антигенсвязывающий фрагмент, выдаются имплантированным устройством. Устройство может включать в себя датчик, который контролирует параметр в субъекте. Например, устройство может включать в себя насос, такой как осмотический насос и, необязательно, связанную электронику.

[0218] Для специалистов в настоящей области техники будет очевидно, что другие подходящие модификации и адаптации описанных в настоящем документе способов могут быть выполнены с использованием подходящих эквивалентов без отклонения от объема вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе. Теперь, подробно описав некоторые варианты осуществления, они будут более понятны со ссылкой на следующий пример, который включен только в целях иллюстрации и не предназначен для ограничения. Все описанные в настоящем документе патенты, патентные заявки и ссылки полностью включены посредством ссылки для всех целей.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Фаза 1b открытого исследования, посвященного изучению безопасности и эффективности блинатумомаба в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL)

Резюме

[0219] Основная цель исследования заключается в определении максимальной переносимой дозы (MTD) блинатумомаба в комбинации с пембролизумабом у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной (r/r) DLBCL. Вторичными целями исследования являются оценка безопасности, эффективности и фармакокинетики (PK) блинатумомаба в сочетании с пембролизумабом у взрослых пациентов с r/r DLBCL.

[0220] Основная гипотеза заключается в том, что блинатумомаб в комбинации с пембролизумабом будет переносимым при r/r DLBCL.

[0221] Первичной конечной точкой является частота дозолимитирующего токсического действия (DLT). Второстепенными конечными точками являются: общий

коэффициент ответа (ORR) по критериям Cheson (2007); полный ответ (CR) по критериям Cheson; продолжительность ответа (DOR) по ORR, CR и частичному ответу (PR); PFS; OS; параметры РК блинатумомаба и параметры РК пембролизумаба. Конечными точками безопасности являются частота и серьезность нежелательных явлений.

[0222] Это фаза 1b открытого многоцентрового исследования, в котором исследуют комбинацию блинатумомаба с пембролизумабом в г/г DLBCL. Исследование будет состоять из 2 частей. Часть 1 (n = 6-50) будет проверять безопасность до 3 различных целевых уровней доз блинатумомаба и до 3 схем блинатумомаба в комбинации с пембролизумабом в дизайне 6 отбора. (Смотрите таблицу 2.) Оценочный комитет уровня дозы (DLRT) рассмотрит данные по безопасности для оценки возможных эффектов лекарственного средства и DLT. Субъекты, которые не получают дозу, в конечном счете выбранную для части 2, будут оставаться на своей начальной дозе на протяжении всего исследования. Часть 2 (n = 36) будет состоять из расширенной когорты для оценки РК, безопасности и предварительных данных об эффективности при выбранной целевой дозе и схеме. Доза части 2 будет определяться совокупностью клинических данных из части 1, как определено DLRT.

Группы	Оцениваемые назначения
Экспериментальная: когорта Ib Блинатумомаб от 9 до 28 микрограмм плюс пембролизумаб (день 1).	Лекарственное средство: блинатумомаб плюс пембролизумаб
Экспериментальная: когорта Ib Блинатумомаб от 9 - 28 до 112 микрограмм плюс пембролизумаб (день 1).	Лекарственное средство: блинатумомаб плюс пембролизумаб
Экспериментальная: когорта Ib Блинатумомаб от 9 - 28 до 56 микрограмм плюс пембролизумаб (день 1).	Лекарственное средство: блинатумомаб плюс пембролизумаб
Экспериментальная: когорта Ia Блинатумомаб от 9 до 28 микрограмм плюс пембролизумаб (день 15).	Лекарственное средство: блинатумомаб плюс пембролизумаб
Экспериментальная: когорта Ia	Лекарственное средство: блинатумомаб плюс пембролизумаб

Блинатумомаб от 9 - 28 до 112 микрограмм
плюс пембролизумаб (день 19).

Экспериментальная: когорта IIIa Лекарственное средство:
Блинатумомаб от 9 - 28 до 56 микрограмм блинатумомаб плюс пембролизумаб
плюс пембролизумаб (день 19).

Экспериментальная: расширенная когорта Лекарственное средство:
Использование дизайна когорты из блинатумомаб плюс пембролизумаб
предыдущих когорт, где была найдена
максимальная переносимая доза

Таблица 2.

[0223] Дизайн исследования включает в себя:

- 21-дневный период отбора;
- Стандартный (основной) период лечения блинатумомабом (первый цикл) составляет 8 недель;
- Второй (консолидации) цикл блинатумомаба, состоящий из 28 дней после 28-дневного (\pm 3 дня) периода без лечения блинатумомабом, который можно вводить субъектам со стабильным заболеванием (SD), PR или CR;
- Лечение пембролизумабом до прогрессирования заболевания или до 35 циклов при отсутствии прогрессирования заболевания:
 - В день 15 исследования для субъектов в когорте Ia
или
 - В день 1 исследования для субъектов в когортах Ib, IIb и IIIb,
или
 - в день 19 исследования для субъектов в когорте IIa и IIIa; и
- Визит последующего наблюдения для оценки безопасности через 30 дней (+ 7 дней) после последней дозы каждого протокола указанной терапии.

[0224] Наблюдение за выживанием и сбор последующей противоопухолевой терапии будет происходить каждые 12 недель (\pm 28 дней) для последующего визита последующего наблюдения для оценки безопасности блинатумомаба в течение приблизительно 24 месяцев после последней дозы пембролизумаба. Будут зачислены максимум 86 субъектов.

[0225] Краткое изложение критериев включения для субъекта: настоящее исследование направлено на включение в исследование взрослых субъектов с гистологически подтвержденной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которая либо

невосприимчива к первому или более позднему лечению, либо характеризуется первым или более поздним рецидивом и получила по меньшей мере 2 предшествующих способа лечения (одно из которых может представлять собой терапию первой линии) или является рецидивирующей после аутологичных HSCT с адекватной функцией органа.

[0226] Субъекты будут исключены, если у них имеется трансформация Рихтера (DLBCL, возникающая в условиях предшествующего хронического лимфолейкоза) или первичная медиастинальная В-клеточная лимфома (PMBCL), или если в анамнезе или в настоящий момент имеется клинически значимая патология центральной нервной системы (ЦНС), такая как эпилепсия, парез, афазия, инсульт, тяжелые травмы головного мозга, деменция, болезнь Паркинсона, мозжечковая болезнь, органический мозговой синдром или психоз, или имеются признаки активного неинфекционного пневмонита, или в анамнезе имеется интерстициальное заболевание легких.

[0227] Блинатумомаб вводят в виде непрерывной внутривенной инфузии (CIVI). Первый цикл лечения блинатумомабом длится 8 недель, за которым следует 28-дневный (\pm 3 дня) интервал без лечения блинатумомабом. Начальная доза блинатумомаба будет 9 мкг/день и доза будет увеличиваться с недельными интервалами, пока не будет достигнута целевая доза. Если субъект отвечает требованиям для продолжения исследуемой терапии, он может получить еще один цикл блинатумомаба (цикл 2 цикла консолидации) продолжительностью 28 дней после 28-дневного (\pm 3 дня) интервала без лечения. Дозировка цикла консолидации будет такой же, как в первые 28 дней цикла 1 блинатумомаба, начиная с 9 мкг/день с еженедельным увеличением дозы до достижения целевой дозы.

[0228] Пембролизумаб 200 мг будут вводить внутривенно (IV) в течение 30 минут каждые 3 недели, начиная с дня 15 исследования в когорте Ia, в день 1 исследования в когортах Ib, IIb и IIIb, в день 19 исследования в когортах IIa и IIIa. (3-х недельный цикл).

[0229] Письменное информированное согласие должно быть получено от всех субъектов или законно приемлемых представителей перед выполнением каких-либо специальных процедур исследования. Следующие процедуры будут выполняться в соответствии со схемой обследования: медицинская история болезни, демография, показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), неврологическое обследование, физическое обследование, включая рост, массу, жизненные показатели, сопутствующие лекарственные средства, оценка нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений, связанных с заболеванием явлений и оценки результатов (PRO), о которых сообщал пациент. Субъекты будут подвергаться радиологическим оценкам (магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ),

компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) в сроки, указанные в графике проведения оценок. Образцы будут собраны для проведения локальных лабораторных исследований, включая в себя: биопсию костного мозга, люмбальную пункцию, химию, коагуляцию, гематологию (общий анализ крови (СВС)), иммуноглобулины, анализ мочи, функциональные тесты щитовидной железы, клиренс креатинина (CrCl) и тест на беременность. Субъекты также предоставят образцы для тестирования в центральной лаборатории, включая в себя антитела к блинатумомабу, антитела к пембролизумабу, иммунную панель, сывороточные цитокины, РК (блинатумомаб и пембролизумаб), кор-биопсию или инцизионную биопсию для анализа биомаркеров, PAXgene и минимальное остаточное заболевание (MRD) путем секвенирования следующего поколения (NGS), как указано в графике проведения оценок. Полный список процедур исследования, включая время каждой процедуры, описан ниже и представлен на фиг. 3-6.

[0230] Точечные оценки для конечных точек эффективности будут сопровождаться двусторонними 95% доверительными интервалами, включая в себя оценки квартилей Каплана-Мейера (KM), пропорции KM и биномиальные пропорции. Фармакокинетика будет выполняться путем некоммерческого анализа. Фармакодинамические образцы будут обобщены с помощью описательной статистики.

Заболевание

[0231] Иммунофенотипирование представляет собой важную диагностическую процедуру, которая позволяет идентифицировать DLBCL и позволяет дополнительно разделить DLBCL на тип зародышевого центра (GC) (кластер дифференцировки (CD)10+ или CD10-, белок б В-клеточной лимфомы (BCL6) + мышинные моноклональные (MUM1-)) и не-GC тип (CD10-, BCL6- или CD10-, BCL6+, MUM1+; Hans et al, 2004). Стратификация зародышевого центра/не GC по алгоритму Ганса дает ценную прогностическую информацию, но подтверждающие данные получают главным образом от пациентов, получавших лечение в эпоху до ритуксимаба. Его прогностическая ценность менее ясна у пациентов, получающих иммунохимиотерапию, в отличие от циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона (CHOP) (Nyman et al, 2007). Альтернативно, прогностическая дифференцировка может быть достигнута с помощью профилирования экспрессии генов (Rosenwald et al, 2002), подразделяя DLBCL на типы GC, типы активированных В-клеток (ABC), а также первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBCL). Прогностическая стратификация между подтипами GC и ABC остается в силе у пациентов, получающих иммунохимиотерапию (Lenz et al, 2008).

[0232] GC-подобные лимфомы, вероятно, возникают из нормальных В-клеток GC и связаны с транслокацией t(14;18), делецией фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), амплификацией кластера микрорибонуклеиновой кислоты (РНК) 17-92 (miR-17-92) и мутациями белка 53 (p53). Считается, что лимфомы ABC происходят из В-клетки после GC и характеризуются активацией сигнальных путей ядерного фактора каппа В (NFkB) и янускиназы (JAK) (Lenz and Staudt, 2010).

[0233] Международный прогностический индекс (PI) и стандартизированный по возрасту PI (aaPI) были разработаны в качестве моделей для прогнозирования результатов на основе клинических факторов (Международный проект по прогностическим факторам NHL, 1993 г.) (таблица 3).

PI		aaPI	
Группа риска	Факторы PI	Группа риска	Факторы PI
Низкий	0 или 1	Низкий	0
Ниже среднего	2	Ниже среднего	1
Выше среднего	3	Выше среднего	2
Высокий	4 or 5	Высокий	3
Факторы PI: Старше чем 60 лет по возрасту (не применяется для aaPI) Стадия заболевания III/IV Повышенное содержание лактатдегидрогеназы Индекс общего состояния ECOG ≥ 2 Внеузловое поражение > 1 сайта (не применяется для aaPI)			

Таблица 3. Международный прогностический индекс (PI) для DLBCL. aaPI = стандартизированный по возрасту международный прогностический индекс; DLBCL = диффузная В-крупноклеточная лимфома; ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа.

[0234] aaPI широко используется для стратификации и анализа клинических испытаний. Данные для PI получены из периода до ритуксимаба, и когда иммунохимиотерапия используется в качестве лечения первой линии, PI кажется менее прогностическим в некоторых сериях (Sehn et al, 2007), но не в других (Ziepert et al, 2010). Пересмотренная версия была разработана в эпоху после ритуксимаба и в настоящее время все еще находится на стадии оценки (Sehn et al, 2007).

Обоснование

[0235] Об экспрессии как PD-L1, так и растворимого PD-L1 сообщалось при DLBCL, и экспрессия этих лигандов коррелировала с плохим прогнозом (Andorsky et al., 2011). Иммунные ингибиторы контрольной точки, включая в себя пембролизумаб, активно исследуются при гематологических злокачественных новообразованиях, и была продемонстрирована активность отдельного средства при лимфомах, включая в себя DLBCL (Kiyasu et al, 2015; Lesokhin et al, 2016). В клиническом испытании KEYNOTE 013 в настоящее время проводится исследование пембролизумаба в группе пациентов с DLBCL.

[0236] Кроме того, доклинические исследования блинатумомаба выявили участие оси PD 1/PD-L1 в качестве потенциального механизма устойчивости к опосредованной ViTE® терапии. В случае r/r ALL активация PD-L1 наблюдалась на лимфобластах пациента, получающего блинатумомаб (Köhnke et al., 2015), и в условиях *in vitro* блокады оси PD-1/PD-L1 усиливала лизис клеток острого миелогенного лейкоза (AML) с помощью конструкции антитела AMG 330 CD33/CD3 ViTE® (Krupka et al., 2016). В соответствии с этими данными, используя линии клеток AML, сконструированные для эктопической сверхэкспрессии отдельных лигандов T-клеток, Lazlo с соавторами продемонстрировал, что экспрессия PD L1 и PL L2 значительно снижала противолейкемическую активность AMG 330 (Lazlo et al, 2015). Точно так же Kenderian с соавторами (2016) показал, что инкубация образцов первичной AML с T-клетками химерного антигенного рецептора CD 123 (CAR-T) или с CD-33 CAR-T приводила к значительной активации PD-1 на T-клетках AML и PD L1 на бластах AML. Используя модель ксенотрансплантата AML, они продемонстрировали, что комбинация блокирующего антитела PD-1 плюс CD-33 или CD-123 CAR-T усиливала антилейкозную активность одного средства, значительно продлевая выживаемость. Двойная блокада PD-1 и PD-L1 *in vitro* с помощью CEA ViTE усиливала цитолитическую активность ViTE в отношении солидных опухолей (Osada et al., 2015). Наконец, у пациентов детского возраста с ALL была продемонстрирована повышенная экспрессия PD-L1 на лейкозных бластах, и было возможно комбинированное лечение блинатумомабом и пембролизумабом, что вызвало ответ у пациента детского возраста с рецидивом ALL после аллогенных HSCT (Feuchtinger et al., 2015). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что пембролизумаб может как вызывать поликлональный иммунный ответ против эндогенного опухолевого антигена, так и усиливать специфический иммунный ответ CD-19, вызванный блинатумомабом, что потенциально может привести к синергетическому эффекту.

Выбор дозы пембролизумаба

[0237] Доза пембролизумаба, которую планируется исследовать в настоящем клиническом испытании, составляет 200 мг Q3W. Доза, недавно одобренная в Соединенных Штатах и некоторых других странах для лечения субъектов с меланомой, составляет 2 мг/кг Q3W. Информация об обосновании выбора 200 мг Q3W приводится ниже.

[0238] В KEYNOTE-001 проводили открытое исследование фазы 1 для оценки безопасности, переносимости, PK и фармакодинамики (PD), а также противоопухолевой активности пембролизумаба при введении в качестве монотерапии. В части повышения дозы в настоящем клиническом испытании оценивали три уровня дозы: 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг, вводимые каждые 2 недели (Q2W), и когорты повышения дозы оценивали 2 мг/кг Q3W и 10 мг/кг Q3W у субъектов с распространенными солидными опухолями. Все уровни доз были хорошо переносимы, и никаких дозовых ограничений не наблюдалось. Это первое исследование на людях пембролизумаба показало доказательство связывания с мишенью и объективное свидетельство уменьшения размера опухоли на всех уровнях дозы. MTD не была идентифицирована. Кроме того, были завершены две рандомизированные когортные оценки субъектов с меланомой, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг против 10 мг/кг Q3W, и была также завершена одна рандомизированная когорта, оценивающая 10 мг/кг Q3W против 10 мг/кг Q2W. Данные клинической эффективности и безопасности демонстрируют отсутствие важных различий в эффективности или профиле безопасности в разных дозах.

[0239] Интегрированные данные свидетельствуют о том, что 200 мг каждые 3 недели (Q3W), как ожидается, обеспечат аналогичный ответ на 2 мг/кг Q3W, 10 мг/кг Q3W и 10 мг/кг Q2W. Ранее у субъектов с меланомой в диапазоне доз от 2 мг/кг до 10 мг/кг было обнаружено постоянное отношение воздействие-ответ пембролизумаба в отношении эффективности и безопасности. Ожидается, что воздействия 200 мг Q3W будут находиться в этом диапазоне и будут близки к тем, которые получены при дозе 2 мг/кг Q3W.

[0240] Была разработана популяционная фармакокинетическая (PK) модель, которая характеризовала влияние массы тела и других ковариат пациентов на воздействие. Профиль PK пембролизумаба согласуется с профилем других гуманизированных моноклональных антител, которые обычно имеют низкий клиренс и ограниченный объем распределения. Распределение воздействий от фиксированной дозы 200 мг, по прогнозам, будет значительно перекрывать результаты, полученные с дозой 2 мг/кг, и, что важно, будет поддерживать воздействие на отдельных пациентов в пределах диапазона воздействия, установленного при меланоме, в связи с максимальным клиническим ответом. Фармакокинетические свойства пембролизумаба и, в частности, зависимость массы от

клиренса и объема распределения согласуются с отсутствием значительного преимущества по сравнению с дозировкой на основе массы по сравнению с фиксированной дозировкой.

[0241] При переводе на другие опухолевые признаки можно ожидать таких же постоянных отношений воздействия-ответа для эффективности и безопасности, которые наблюдаются у субъектов с меланомой, поскольку противоопухолевый эффект пембролизумаба обусловлен активацией иммунной системы, а не прямым взаимодействием с опухолевыми клетками, что делает его независимым от конкретного типа опухоли. Кроме того, доступные результаты ПК у субъектов с меланомой, NSCLC и другими типами опухолей подтверждают отсутствие значимой разницы в фармакокинетических воздействиях, полученных при испытанных дозах среди типов опухолей. Таким образом, схема фиксированной дозы Q3W 200 мг считается подходящей фиксированной дозой и для других показаний при опухоли.

[0242] Фиксированная схема дозирования упростит схему дозирования, чтобы она была более удобной для врачей и уменьшала вероятность ошибок при дозировании. Фиксированная схема дозирования также снизит сложность логистической цепочки в лечебных учреждениях и уменьшит потери. Существующие данные предполагают 200 мг Q3W в качестве подходящей дозы для пембролизумаба.

Выбор дозы блинатумомаба

[0243] Три целевые дозы потенциально могут быть исследованы в части 1 в дизайне с повышением дозы, начиная с самой низкой целевой дозы блинатумомаба, составляющей 28 мкг/день, с основным фокусом на определение безопасной комбинированной дозы. Доза блинатумомаба будет постепенно повышаться, пока не будет достигнута соответствующая целевая доза. Эта парадигма дозирования основана на данных о безопасности и эффективности, полученных в фазе 1 исследования MT103-104 при NHL (включая в себя DLBCL) и в фазе 2 исследования MT103-208 при DLBCL, при которых блинатумомаб исследовали в качестве монотерапии.

[0244] Для снижения вероятности нежелательных явлений, связанных с чрезмерной активацией Т-клеток и высвобождением цитокинов, применяли ступенчатое дозирование блинатумомаба. Блинатумомаб был связан с кратковременным повышением сывороточных цитокинов, особенно IL-6, IL-10 и IFN- γ , повышение цитокинов в основном происходило в течение первых двух дней после начальной дозы блинатумомаба (Armand et al, 2013).

[0245] Соответственно, нежелательные явления, потенциально связанные с активацией Т-клеток и высвобождением цитокинов, такие как синдром высвобождения цитокинов (CRS) и неврологические события, являются более частыми во время начала

лечения блинатумомабом. Поэтапное дозирование, как было показано, ослабляет высвобождение цитокинов и уменьшает частоту/серьезность этих событий в предыдущих исследованиях (MT103-104 и MT103-208).

[0246] В исследовании MT103-208 возникающие при лечении неврологические нежелательные явления 3-й степени или выше (TEAE) были зарегистрированы у 21,7% субъектов, получавших поэтапную дозировку, и у 100% субъектов, получавших постоянную дозировку со средним временем до начала 18 дней. В MT103-208 не было зарегистрировано CRS, однако CRS 3-й степени был зарегистрирован у 2% субъектов исследования MT103-211 при г/г ALL со средним временем до начала 2 дня.

[0247] Часть 2 будет состоять из когорты расширения для обеспечения адекватной безопасности и сбора данных PK. Целевая доза блинатумомаба будет основана на данных безопасности из части 1.

[0248] Чтобы свести к минимуму риск возникновения CRS и неврологических осложнений, все пациенты будут получать профилактический дексаметазон для каждого начала инфузии блинатумомаба и повышения дозы: 20 мг перорально за 6-12 часов и за 1 час до инфузии. В случае признаков CRS дексаметазон будет назначаться по 8 мг перорально 3 раза в день в течение до 72 часов.

Дизайн и правила повышения/понижения дозы блинатумомаба

Часть 1

[0249] Для части 1 включение субъекта в когорту 1a показано на схеме на фиг. 1. Блинатумомаб вводили в виде непрерывной внутривенной инфузии (CIVI) в течение 8 недель. Начальная доза составляла 9 мкг/день, и дозу увеличивали через 7 дней до целевой дозы 28 мкг/день. Обзор состояния когорты 1a показан на фиг. 9. Обзор одного субъекта (группа 1a) показан на фиг. 10.

[0250] В зависимости от переносимости, целевая доза блинатумомаба будет увеличена максимум до 112 мкг/день в когортах IIa и IIb, с возможным понижением до 56 мкг/день в когортах IIIa и IIIb. Пембролизумаб дозировано вводили путем внутривенной (IV) инфузии 200 мг в Q3W, начиная с дня 15 исследования в когорте Ia, и будут начинать в день 1 исследования в когортах Ib, IIb и IIIb и в день 19 исследования в когортах IIa и IIIa.

[0251] Субъекты, которые не удовлетворяют критериям прекращения исследования продукта (IP), имеют право на второй цикл блинатумомаба (консолидация), состоящий из CIVI 28 дней после 28-дневного (± 3 дня) интервала без лечения блинатумомабом. Блинатумомаб будет начинаться с 9 мкг/день и повышаться каждые 7 дней до максимальной целевой дозы блинатумомаба в назначенной группе.

[0252] Субъекты будут зачислены в часть 1, при этом в когорту включают до 6 субъектов. В любой когорте, при условии адекватной переносимости (≤ 1 DLT), может быть включено до 10 субъектов для обеспечения адекватной безопасности и сбора данных PK. Решение о расширении когорты будет принято DLRT.

[0253] MTD блинатумомаба будут определять как уровень дозы, при котором максимум 1 из 6 пациентов испытывает DLT или максимальную введенную дозу (MAD). MAD для исследования будет составлять 112 мкг/день (когорты IIa и IIb). MTD определяет правила остановки для исследования. Субъекты, которые прекращают лечение до достижения целевой дозы в части 1, будут заменены.

[0254] DLRT рассмотрит имеющиеся данные в части 1, чтобы определить, является ли блинатумомаб безопасным и переносимым, как определено критериями DLT, с учетом общего соотношения риск:польза. DLRT будет встречаться, когда будет выполнен любой из следующих критериев: два или более субъектов испытали DLT в когорте; шесть субъектов включено в когорту и все субъекты закончили период наблюдения DLT; и в случае, если когорта увеличивается до 10, DLRT также может встречаться после того, как все субъекты закончили период наблюдения DLT.

[0255] Основываясь на совокупности клинических данных, DLRT может рекомендовать расширить когорту максимум до 10 субъектов, если сбор большего количества данных считается оправданным.

Часть 2

[0256] Для части 2 дозирование будет определяться на основе безопасности комбинации блинатумомаба и пембролизумаба и MTD блинатумомаба, установленного в части 1 на DLRT. Часть 2 будет состоять из расширенной когорты для сбора дополнительных данных о безопасности и PK, а также для предварительной оценки эффективности комбинации блинатумомаба и пембролизумаба. Дозолимитирующую токсичность будут контролировать, чтобы убедиться, что она не достигает заранее определенного порога в 25%. Если этот порог достигнут, DLRT будет иметь право по своему усмотрению перейти на другую дозу/схему, исследованный в фазе 1, части 1, на основе совокупности имеющихся данных. Детали границ DLT и конечных точек исследования обсуждаются ниже.

Критерии включения

[0257] Чтобы иметь право на участие в этом испытании, субъект должен соответствовать следующим критериям: субъект предоставил письменное информированное согласие до начала каких-либо специальных процедур исследования;

возраст ≥ 18 лет на момент информированного согласия; характеризуется наличием гистологически подтвержденной DLBCL, которая либо невосприимчива к первому или последующему лечению, либо характеризуется первым или более поздним рецидивом, и получил как минимум 2 предшествующих лечения (одно из которых может быть терапией передней линии) или прошел введение аутологичных HSCT; характеризуется наличием поддающегося измерению заболевания, определяемого как по меньшей мере 1 поражение, которое можно точно измерить по меньшей мере в 2 измерениях с помощью спиральной компьютерной томографии (КТ) (минимальное измерение должно составлять > 15 мм при самом длинном диаметре или > 10 мм по короткой оси); демонстрирует адекватную функцию органа; характеризуется разрешением токсического эффекта(ов) самой последней предшествующей химиотерапии до степени 1 или менее (за исключением алопеции) (если субъект подвергся серьезному хирургическому вмешательству или лучевой терапии > 30 Гр, он должен был восстановиться после токсичности и/или осложнений после вмешательства); женщины-субъекты с детородным потенциалом должны иметь отрицательный тест на беременность по моче или сыворотке в течение 72 часов до получения первой дозы исследуемого лекарственного средства (если анализ мочи положительный или не может быть подтвержден как отрицательный, потребуется тест на беременность в сыворотке крови); женщины-субъекты с детородным потенциалом должны быть готовы использовать адекватный способ контрацепции для курса исследования через 120 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства (воздержание приемлемо, если это обычный образ жизни и предпочтительная контрацепция для субъекта); мужчины с детородным потенциалом должны согласиться использовать адекватный способ контрацепции, начиная с первой дозы исследуемой терапии и через 120 дней после последней дозы исследуемой терапии (воздержание приемлемо, если это обычный образ жизни и предпочтительная контрацепция для субъекта); оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) ≤ 2 ; ожидаемая продолжительность жизни ≥ 12 недель по мнению исследователя; и субъект должен быть в состоянии предоставить оцениваемую кор-биопсию или эксцизионную биопсию до начала лечения (для рефрактерного заболевания биопсия ткани, собранная за 3 месяца до первого дня исследования, является приемлемой; для рецидивирующего заболевания, сбор биопсии до 28 дней до первого дня облучения лечение является приемлемым).

Критерии исключения

[0258] Субъекты, отвечающие любому из следующих критериев исключения, не будут иметь права участвовать в настоящем исследовании: трансформация Рихтера

(DLBCL, возникающая в условиях предшествующего хронического лимфолейкоза) или PMBCL; имеют в анамнезе или характеризуются наличием клинически значимой патологии ЦНС, такой как эпилепсия, парез, афазия, инсульт, тяжелое повреждение головного мозга, деменция, болезнь Паркинсона, мозжечковая болезнь, органический мозговой синдром или психоз; характеризуются наличием заболевания, которое подходит для местной терапии, направленной на излечение; в настоящее время получают лечение в другом исследовании устройства или лекарственного средства, или менее чем через 30 дней после прекращения лечения в другом исследовании устройства или лекарственного средства, тридцать дней рассчитывают с 1-го дня указанной в протоколе терапии; характеризуются наличием диагноза иммунодефицита или получают системную стероидную терапию (при дозировке, превышающей 10 мг в день в пересчете на преднизон) или любую другую форму иммуносупрессивной терапии в течение 7 дней до первой дозы, указанной в протоколе (применение физиологических доз кортикостероидов может быть утвержденным после консультации со спонсором); имели предшествующее противораковое моноклональное антитело, вводимое в течение 30 дней до первого дня исследуемого лечения, или не восстановились (т.е. ≤ 1 степени или на исходном уровне) от нежелательных явлений, вызванных средствами, введенными более 28 дней назад; ранее проходили химиотерапию, целевую низкомолекулярную терапию или лучевую терапию в течение 14 дней до первого дня исследуемого лечения, или кто не восстановился (т. е. ≤ 1 степень или на исходном уровне) от нежелательных явлений, вызванных ранее введенным средством (субъекты характеризуются наличием невропатии ≤ 2 степени или алопеции 2 степени являются исключением из этого критерия и могут претендовать на исследование); ранее подвергались аллогенной HSCT в течение последних 5 лет или более 5 лет назад, но имели активную болезнь трансплантат против хозяина (GvHD), требующую системного лечения; получили аутологичные HSCT в течение 6 недель до начала лечения; потребовали переливания продуктов крови (включая тромбоциты или эритроциты) или введения колониестимулирующих факторов (включая гранулоцитостимулирующие факторы, гранулоцитарные макрофаго-колониестимулирующие факторы или рекомбинантный эритропоэтин) в течение 14 дней до первого дня исследования; имеют другие злокачественные новообразования в анамнезе в течение последних 3 лет, за исключением злокачественных новообразований, излеченных с лечебным намерением и без известных активных заболеваний в течение ≥ 3 лет до зачисления, и лечащий врач считает, что они имеют низкий риск рецидива, адекватное лечение не-меланомного рака кожи или злокачественного лентиго без признаков заболевания, адекватное лечение рака шейки матки *in situ* без признаков заболевания, адекватное лечение рака протоков молочной

железы *in situ* без признаков заболевания, интраэпителиальную неоплазию предстательной железы без признаков рака предстательной железы или адекватное лечение уротелиальной папиллярной неинвазивной карциномы или карциномы *in situ*; имеют известные активные метастазы в ЦНС и/или карциноматозный менингит (могут участвовать субъекты с ранее пролеченными метастазами в головном мозге при условии, что они стабильны (без признаков прогрессирования путем визуализации (с использованием идентичных способов визуализации для каждой оценки, либо магнитно-резонансной томографии (МРТ), либо КТ) в течение по меньшей мере 28 дней до первой дозы исследуемого лечения и возвращением любых неврологических симптомов к исходному уровню), не имеют признаков новых или увеличивающихся метастазов в головной мозг и не применяют стероиды в течение по меньшей мере 7 дней до указанной в протоколе терапии - это исключение не включает в себя карциноматозный менингит, который исключается независимо от клинической стабильности); имеют активное аутоиммунное заболевание, которое требовало системного лечения в течение последних 2 лет (т.е. с использованием средств, модифицирующих заболевание, кортикостероидов или иммунодепрессантов) (заместительная терапия (например, тироксин, инсулин или физиологическая заместительная терапия кортикостероидами при недостаточности надпочечников или гипопифиза и т.д. не считается формой системного лечения); имеют в анамнезе (неинфекционный) пневмонит, для которого требовались стероиды или текущий пневмонит; имеют в анамнезе интерстициальные заболевания легких; имеют неконтролируемую активную инфекцию, требующую системной терапии; беременны или кормят грудью, или ожидают зачатия или отцовства детей в течение предполагаемой продолжительности испытания, начиная с осмотра через 120 дней после последней дозы исследуемого лечения; ранее получали терапию анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-PD-L2 средством или если субъект ранее принимал участие в клинических испытаниях Merck MK-3475 (пембролизумаб); ранее получали анти-CD19-направленную терапию; обладают известной гиперчувствительностью к иммуноглобулинам или любому другому компоненту исследуемой лекарственной формы; имеют в анамнезе известный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (антитела к ВИЧ 1 и/или ВИЧ 2); характеризуются наличием активного гепатита В (например, антигена гепатита В (HBsAg) реактивного) или гепатита С (например, обнаружена РНК HCV (качественная)); получали живую вакцину в течение 30 дней после запланированного начала протокола указанной терапии; субъект, вероятно, будет недоступен для прохождения всех необходимых для исследования поездок или процедур, предусмотренных протоколом, и/или для выполнения всех необходимых процедур обучения в меру знаний субъекта и исследователя; или имеется в анамнезе или

свидетельство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (за исключением случаев, описанных выше), которые, по мнению исследователя или врача, если их проконсультировать, могут представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедуре или завершению исследованию.

Процедуры лечения

[0259] Блинатумомаб будет поставляться в виде одноразовых стеклянных флаконов для инъекций объемом 4 мл, содержащих стерильный, без консервантов, от белого до не совсем белого цвета, лиофилизированный порошок для внутривенного вливания после восстановления стерильной водой для инъекций. Стерильная вода для инъекций и расходные материалы, необходимые для восстановления и инъекции блинатумомаба, не будут предоставляться в клинические центры.

[0260] Для приготовления блинатумомаба для непрерывной внутривенной инфузии (CIVI) лиофилизированный порошок восстанавливается стерильной водой для инъекций. Восстановленный раствор добавляют в инфузионный пакет, содержащий 0,9% NaCl и специфический для продукта стабилизатор (стабилизатор раствора для внутривенного введения). Стабилизатор раствора для внутривенного введения предотвращает адсорбцию блинатумомаба на поверхности инфузионных компонентов. Стабилизатор раствора для внутривенного введения поставляется в стеклянных одноразовых флаконах для инъекций по 10 мл в виде стерильного прозрачного жидкого концентрата, не содержащего консервантов, от бесцветного до слегка желтого цвета.

[0261] Блинатумомаб вводят в виде CIVI. Инфузионные пакеты будут заменены медсестрой на месте или домашним медицинским персоналом, обученным протоколу и правильному применению блинатумомаба. Первый цикл лечения блинатумомабом длится 8 недель (смотрите фиг. 1).

[0262] После первого цикла следует 28-дневный (± 3 дня) интервал без лечения блинатумомабом. Те субъекты, которые не соответствуют критериям исключения после интервала без лечения блинатумомабом, могут получить цикл консолидации блинатумомаба (цикл 2) продолжительностью 28 дней. Как в цикле 1, так и в цикле консолидации начальная доза блинатумомаба будет составлять 9 мкг/день и будет повышаться с 7-дневными интервалами до достижения целевой дозы. Дозирование и схема описаны ниже.

[0263] Прием лекарственных средств не должен прерываться, если это возможно. В случае прерывания инфузии, по какой-либо технической или логистической причине, прерывание должно быть как можно более коротким, и инфузия должна продолжаться как можно раньше. Каждое прерывание, превышающее 1 час, должно быть задокументировано.

Введение премедикации дексаметазоном будет происходить, как описано ниже. Если инфузия прервана, по возможности, общее время инфузии должно составлять 56 дней в первом цикле или 28 дней во втором цикле.

[0264] Доза до 10% выше, чем предполагаемая доза блинатумомаба (в день), может не требовать специального вмешательства. В случае передозировки или ошибки лекарственного средства инфузия должна быть немедленно прекращена. Рекомендуется плановая поддерживающая и симптоматическая помощь в соответствии со стандартной медицинской практикой. После стабилизации состояния субъекта и отсутствия клинически значимых данных о безопасности, связанных с блинатумомабом, можно возобновить прием блинатумомаба в правильной дозе после консультации с медицинским наблюдателем Amgen.

[0265] Для блинатумомаба доза, превышающая предполагаемую дозу более чем на 10%, будет считаться клинически значимой и классифицироваться как серьезное нежелательное явление по критерию «другое серьезное медицинское явление». Если передозировка приводит к дополнительным нежелательным явлениям, необходимо тщательно следить за субъектом до тех пор, пока все признаки токсичности не будут устранены, и нежелательные явления должны регистрироваться/сообщаться в соответствии с разделом 9 протокола.

[0266] Доза, дата и время начала и окончания, а также номер серии терапии, указанной в протоколе, должны регистрироваться на CRF каждого субъекта. Дата и время смены инфузионного мешка, время начала и окончания инфузии, а также любые изменения дозы также должны точно регистрироваться.

[0267] Субъекты, у которых была снижена доза, будут иметь возможность повторно повышать дозу до более высоких уровней дозы в пределах своей назначенной когорты дозы после того, как нежелательное явление разрешится до степени 1 или менее в течение по меньшей мере 7 дней.

[0268] Повторное начало инфузии следует проводить в больнице под наблюдением исследователя. Перед повторным началом приема блинатумомаба следует провести премедикацию дексаметазоном, как описано в таблице 7. Субъекта следует наблюдать в течение ночи на предмет возможных побочных эффектов после повторного начала, либо в больнице, либо в амбулаторных условиях, в зависимости от обстоятельств.

[0269] В дополнение к событиям, описанным выше, доза может быть временно или окончательно уменьшена, если, по мнению исследователя, это необходимо по соображениям безопасности.

[0270] По меньшей мере через 7 дней приема дозы при сниженном уровне дозы можно увеличить до следующего более высокого уровня дозы. Прерывание инфузии более чем на 14 дней из-за нежелательного явления, связанного с блинатумомабом, приведет к окончательному прекращению лечения. В случае материально-технических трудностей возобновление лечения может быть отложено до 7 дополнительных дней, не приводя к постоянному прекращению лечения. Лечение также может быть прервано или окончательно прекращено по усмотрению исследователя, если какое-либо клиническое/лабораторное нежелательное явление считается медицинским.

[0271] В случае признаков высвобождения цитокинов дексаметазон следует вводить перорально или внутривенно в дозе максимум 3×8 мг/день в течение до 72 часов.

Дозировка, введение и схема приема пембролизумаба

[0272] Экспериментальное лечение должно начинаться как можно ближе к дате, на которую субъект назначается/записывается. Лечение пембролизумабом, которое будет использоваться в этом исследовании, приведено ниже в таблице 4.

[0273] Схема дозирования пембролизумаба и соответствующие оценки для когорты Ia представлены на фиг. 3 и 4, для когорты Ib, IIb и IIIb представлены на фиг. 5, а для когорты IIIa и IIIb представлены на фиг. 6. Пембролизумаб будет вводиться в дозе 200 мг с помощью 30-минутной внутривенной инфузии. Участки должны прилагать все усилия, чтобы время инфузии было как можно ближе к 30 минутам. Однако, учитывая изменчивость инфузионных насосов от участка к участку, допускается интервал от - 5 минут до + 10 минут (т.е. время инфузии составляет 30 минут - 5 минут/+ 10 минут).

[0274] Для настоящего клинического испытания передозировка пембролизумаба будет определяться как ≥ 1000 мг (5-кратная доза) пембролизумаба. Нет конкретной информации о лечении от передозировки пембролизумаба. В случае передозировки пембролизумаба субъект должен внимательно наблюдаться на наличие признаков токсичности. Должно быть обеспечено соответствующее поддерживающее лечение, если клинически указано.

Лекарственное средство	Доза/активность	Частота приема	Максимальная длина дозирования	Путь введения	Схема	Применение
Пембролизумаб	200 мг	Каждый 21 день	До 35 циклов	Внутривенно	День 1 Каждого цикла) Начало в день	Экспериментальное

					исследовани я 15 (когорта Ia), день исследовани я 1 (когорты Ib, Пби Шб), и день исследовани я 19 (когорты Па и Ша) (21-дневные циклы)	
--	--	--	--	--	---	--

Таблица 4. Экспериментальное лечение

[0275] Обязательная премедикация с дексаметазоном требуется за 6-12 часов и 1 час перед каждым циклом лечения и шагом дозы для профилактики CRS в результате лечения блинатумомабом. Премедикация дексаметазоном также потребуется до повторного запуска блинатумомаба после прерывания дозы из-за нежелательного явления или технической/логистической проблемы. Обратитесь к таблице 5 за подробной информацией.

Фаза лечения	Целевые субъекты:	Доза дексаметазона
Премедикация дексаметазоном перед каждым циклом лечения блинатумомбом и перед каждым шагом повышения дозы	Все субъекты	Дексаметазон 20 мг в/в: в течение 1 часа до начала лечения в каждом цикле лечения и в течение 1 часа до шага дозы (повышения).
Прерывание инфузии/модификация дозы из-за нежелательного явления или прерывание из-за технического/логистического события	Субъекты, которые прерывают лечение > 4 часа	Дексаметазон 20 мг в/в: в течение 1 часа до возобновления лечения
В случае CRS	Субъекты признаками CRS	с Дексаметазон перорально или в/в в дозе максимум 3 дозы по 8 мг/сутки (24 мг/сутки) на срок до 72 часов. Затем доза должна быть уменьшена пошагово в течение 4 дней.
Прерывание инфузии/модификация дозы из-за неврологических явлений	Субъекты неврологическим явлением	с Дексаметазон следует вводить в дозе не менее чем 24 мг/сут в течение до 72 часов. Затем дексаметазон будет

		постепенно снижаться в течение 4 дней.
--	--	--

Таблица 5. Премедикация дексаметазоном и явления.

[0276] Блинатумомаб должен вводиться с использованием инфузионных насосов, одобренных для применения соответствующими регулирующими органами страны, в которой субъект проходит курс лечения. Инфузия блинатумомаба для раствора будет готовиться в пакетах для внутривенной инфузии и доставляться по инфузионным системам, которые совместимы с исследуемым продуктом, как описано в IPIM. Конечный раствор для инфузии блинатумомаба не должен вступать в контакт с насосом в любое время.

Процедуры исследования

График проведения оценок

[0277] На фиг. 3-6 изображены схемы процедур, требуемых при каждом посещении.

Критерии для оценки заболевания

[0278] Противоопухолевую активность будут оценивать с использованием пересмотренных критериев ответа для критериев злокачественной лимфомы (Cheson et al, 2007) (фиг. 7). Критерии Международной рабочей группы будут применяться участком в качестве основной меры для оценки реакции на заболевание и в качестве основы для всех протокольных руководств, связанных с состоянием заболевания (например, прекращение исследуемой терапии).

[0279] Противоопухолевую активность также будут оценивать посредством независимой централизованной проверки в рамках исследовательского анализа с использованием классификации Лугано (Cheson et al, 2014). Оценка ответа лимфомы с помощью КТ/ПЭТ основана на критериях ответа Международной рабочей группы на злокачественную лимфому (Cheson et al, 2007). Считывание показаний с использованием классификации Cheson (оценка исследователя с радиологическим считыванием на участке) будет использоваться для определения пригодности субъекта к участию в исследовании и для контроля субъекта. Спонсор также получит рентгенологические изображения, и центральный поставщик может выполнить ретроспективный анализ приемлемости субъекта и ответа на лечение. Центральный поставщик оценит реакцию лимфомы с использованием классификации Лугано и Cheson. Оценка симптомов лимфомы В должна проводиться с каждой оценкой реакции лимфомы на заболевание (фиг. 8).

Фармакокинетические оценки

Блинатумомаб

[0280] Фармакокинетические (РК) оценки будут необходимы для всех субъектов, получающих блинатумомаб. В когортах Ia, Ib, IIb и IIIb образцы блинатумомаба будут собирать в день 1 (до введения, через 4, 6, 8 ч после начала инфузии 9 мкг/день), день 2 (в любое время), день 8 (через 6-10 ч после начала инфузии 28 мкг/сут), день 10 (в любое время), день 15 (через 6-10 ч после начала инфузии 112 мкг/сут в когорте IIb или 56 мкг/сут в когорте IIIb или в любое время, если доза 28 мкг/сут постоянно вводилась в когорте Ib или через 1 час после того, как инфузия пембролизумаба закончилась в когорте Ia), день 22 (в любое время), день 29 (в любое время) и день 43 (в любое время) в цикле 1. В когортах Pa и Ша образцы блинатумомаба будут собирать в день 1 (до введения, через 4, 6, 8 часов после начала инфузии 9 мкг/день), день 2 (в любое время), день 8 (через 6-10 часов после начала инфузии 28 мкг/день), день 10 (в любое время), день 15 (через 6-10 часов после начала инфузии 112 мкг/день в группе Pa или инфузии 56 мкг/день в группе Ша), день 19 (через 1 час после окончания инфузии пембролизумаба), день 26 (в любое время) и день 40 (в любое время) в цикле 1.

Пембролизумаб

[0281] Фармакокинетические оценки будут необходимы для всех субъектов, получающих пембролизумаб. Для когорты Ia образцы РК будут собирать до введения (в течение 24 часов до инфузии) перед следующими инфузиями: в первый день лечения пембролизумабом (день 15 исследования) и в циклах пембролизумаба 2 (день 36 исследования), 4 (день 78 исследования), 6 (день 120 исследования) и 8 (день 162 исследования), затем каждые 4 цикла. Образцы РК после введения дозы собирают через 30 минут после инфузии в первый день лечения пембролизумабом (день 15 исследования), затем в день 2 (день 16 исследования), 8 (день 22 исследования) и 15 (день 29 исследования) цикла 1 пембролизумаба, цикл 8 день 1 (день 162 исследования) и через 30 дней после отмены пембролизумаба.

[0282] Для когорт Ib, IIb и IIIb образцы РК будут собирать до введения дозы (в течение 24 часов до инфузии) перед следующими инфузиями: в первый день лечения пембролизумабом (день 1 исследования) и в циклах пембролизумаба 2 (день 22 исследования), 4 (день 64 исследования), 6 (день 106 исследования) и 8 (день 148 исследования); затем каждые 4 цикла. Образцы РК после введения дозы собирают через 30 минут после инфузии в первый день лечения пембролизумабом (день 1 исследования), затем в дни 2 (день 2 исследования), 8 (день 8 исследования) и 15 (день 15 исследования) цикла 1 пембролизумаба, цикл 8 день 1 (день 148 исследования) и через 30 дней после отмены пембролизумаба.

[0283] Для когорт Па и Ша образцы РК будут собирать до введения дозы (в течение 24 часов до инфузии) перед следующими инфузиями: в первый день лечения пембролизумабом (день 19 исследования) и в циклах 2 пембролизумаба (день 40 исследования), 4 (день 82 исследования), 6 (день 124 исследования) и 8 (день 166 исследования); затем каждые 4 цикла.

[0284] Для когорт Па и Ша образцы РК пембролизумаба после введения дозы будут собирать через 30 минут после инфузии в первый день лечения пембролизумабом (день 19 исследования), затем в дни 2 (день 20 исследования), 8 (день 26 исследования) и 15 (день 33 исследования) цикла 1 пембролизумаба, цикл 8 день 1 (день 166 исследования) и через 30 дней после отмены пембролизумаба.

[0285] Образцы пембролизумаба РК следует заполнять во время ознакомительных визитов, как это определено в графике проведения оценок (фиг. 3-6).

Иммуноглобулины

[0286] Иммуноглобулины (только IgG) будут собирать в моменты времени, указанные в графике проведения оценок (фиг. 3), для выявления гипогаммаглобулинемии или иммунологических изменений.

Процедуры исследования антител

[0287] Образцы крови будут собирать в моменты времени, как указано в графике проведения оценок (фиг. 3-8) для измерения антител, связывающих блинатумомаб и пембролизумаб.

[0288] Образцы с положительным результатом на связывание антител могут быть дополнительно охарактеризованы по количеству/титру, изотипу, аффинности, нейтрализующей активности *in vitro* и наличию иммунных комплексов. Дополнительные образцы крови могут быть получены, чтобы исключить антитела к лекарственному средству во время исследования.

[0289] Субъектов, которые дают положительный результат на связывание антител и имеют клинические последствия, которые считаются потенциально связанными с ответом антител к блинатумомабу или к пембролизумабу, также могут попросить вернуться для дополнительного последующего исследования.

Разработка биомаркеров

Иммунная панель способом проточной цитометрии

[0290] Для субъектов на блинатумомабе этот анализ будут использовать для мониторинга изменений в лимфоцитах (популяции В-клеток и Т-клеток) и популяций лейкоцитов (лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов) в периферической

крови. Основанием для активного сбора образцов в период лечения является лучшее понимание механизма действия Т-клеточного ответа, а также потенциальных механизмов лекарственной устойчивости.

[0291] Схема сбора данных обширна, чтобы обеспечить сбор адекватных данных для лучшего понимания механизма действия Т-клеточного ответа, вызванного терапией двойным средством, ассоциации с ответом и нежелательных явлений. В когортах Ia, Ib, IIb и IIIb образцы будут собирать в дни 1, 2, 3, 8, 10, 22, 43 и 64. В когортах IIa и IIIa образцы будут собирать в дни 1, 2, 3, 8, 10, 19, 40 и 64. Все образцы будут собраны в первом (индукционном) цикле только блинатумомаба. Образцы иммунной панели должны быть взяты после премедикации дексаметазоном, но не более чем за 15 минут до начала терапии блинатумомабом.

Цитокины сыворотки

[0292] Для мониторинга активации иммунных эффекторных клеток отбирают образцы крови для измерения содержания цитокинов в периферической крови в соответствии с графиком проведения оценок. В когортах Ia, Ib, IIb и IIIb образцы крови будут собирать в дни 1, 2, 3, 8, 15 и 22 на основе предыдущего опыта по блинатумомабу в фазе 2. В когортах IIa и IIIa образцы крови будут собирать в дни 1, 2, 3, 8, 15 и 19. Все образцы будут собирать только в первом (индукционном) цикле блинатумомаба. Образцы цитокинов должны быть взяты после премедикации дексаметазоном, но не более чем за 15 минут до начала терапии блинатумомабом. Образцы крови для измерения цитокинов также должны быть собраны в случаях неврологических осложнений ≥ 3 степени или CRS.

MRD посредством NGS (секвенирование следующего поколения)

[0293] Наличие или отсутствие MRD становится все более важной мерой при гематологических злокачественных новообразованиях и является ключевым показателем глубины и качества ответа на лечение в других исследованиях блинатумомаба. В то время как измерения MRD в DLBCL являются относительно зарождающейся областью, исследования показали худшие результаты у субъектов, у которых наблюдалась обнаруживаемая MRD, по сравнению с теми, у кого не было обнаружено заболевание после лечения (Roschewski et al, 2015). Образцы крови и опухолевой ткани будут собраны при скрининге, а образцы крови - на 10-й неделе или во время первой оценки ответа на заболевание (если сделано до 10-й недели), а MRD будут оценивать посредством NGS.

Фармакогенетические исследования

[0294] Если субъект соглашается с необязательной фармакогенетической частью этого исследования, может быть проведен анализ PAXgene. Этот необязательный анализ фармакогенетики фокусируется на унаследованных генетических вариациях, чтобы оценить их возможную корреляцию с заболеванием и/или восприимчивость к терапии, используемой в настоящем исследовании. Цели факультативных исследований включают в себя применение генетических маркеров для помощи в исследовании рака и/или для выявления субъектов, которые могут иметь положительные или отрицательные ответы на блинатумомаб и/или пембролизумаб. Для субъектов, которые соглашаются на этот анализ, может быть проанализирована ДНК.

Вторичные конечные точки

[0295] Будут рассчитаны следующие вторичные конечные точки:

ORR (включая в себя CR и PR) по критериям Cheson;

показатель CR по критериям Cheson;

PFS будет рассчитываться как время от даты первой дозы блинатумомаба до даты диагностики прогрессирования лимфомы на централизованную проверку или даты смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Субъекты, которые живы и не имели прогрессирования, будут проверены в последний день оценки опухоли. Выживаемость без прогрессирования для субъектов, которые были включены в дозовые когорты, которые не были отобраны для расширенной части, не будет рассчитываться;

OS будет рассчитываться как время от даты первой дозы блинатумомаба до смерти по любой причине. Субъекты, которые являются живыми на дату запуска анализа, будут подвергаться проверке на дату, про которую известно, что она была последней. Если дата,

в которую в последний раз субъект был известен как живой, находится после даты, которая запускает анализ, субъект будет подвергаться проверке на дату запуска анализа;

DOR по ORR, CR и PR будут рассчитывать только для субъектов, которые достигли ORR, CR или PR. Продолжительность будут рассчитывать от даты, когда ответ, CR или PR, был впервые достигнут, до самой ранней даты оценки заболевания, указывающей на рецидив или смерть, в зависимости от того, что произойдет раньше. Субъекты, у которых нет рецидива, будут подвергнуты проверке в дату их последней оценки заболевания. Если последняя дата оценки заболевания находится после даты, которая запускает анализ, субъект будет подвергнут проверке на дату запуска анализа. Анализ чувствительности будет подвергать проверке субъектов, которые получают аллогенные HSCT во время аллогенных HSCT, если только нет оценки после аллогенных HSCT, и в этом случае последняя оценка до аллогенных HSCT будет использоваться в качестве времени проверки; будут определены параметры PK блинатумомаба и будут определены параметры PK пембролизумаба.

Ссылки

[0296] A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997 Jun 1;89(11):3909-3918.

[0297] Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2085-2093.

[0298] Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, et al. Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13): 4232-4244.

[0299] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognosis Factors Project. *N Eng J Med*. 1993;329(14):987-994.

[0300] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4199-4206.

[0301] Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non-marginal zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of

Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2005;90(9):1236-1257.

[0302] Bellati F, Visconti V, Napoletano C, et al. Immunology of gynecologic neoplasms: analysis of the prognostic significance of the immune status. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009;9(4):541-565.

[0303] Blank C, Brown I, Peterson AC, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8⁺ T cells. *Cancer Res*. 2004;64(3): 1140-1145.

[0304] Amgen Blinatumomab Investigator's Brochure. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc.

[0305] Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, et al. The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):824-833.

[0306] Brookmeyer R and Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics*. 1982;29-41.

[0307] Chang WJ, Du Y, Zhao X, Ma LY, Cao GW. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4586-4596.

[0308] Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A, et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. *J Biol Chem*, 2013;288(17):11771-11785.

[0309] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068.

[0310] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.

[0311] Clopper CJ and Pearson EG. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26(4):404-413.

[0312] Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(9):4275-4280.

[0313] Dang, Nam H, et al. Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2014;32(15).

[0314] Disis ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4531-4538.

[0315] Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002;100(6):690-697.

- [0316] Dunn GP, Dunn IF, Curry WT. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immun*, 2007;7:12.
- [0317] EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
- [0318] Feuchtinger T, Feucht J, Kayser S, et al. Leukemia Related Co-Stimulation/Co Inhibition Predict T Cell Attack of Acute Lymphoblastic Leukemia Mediated by Blinatumomab. *Blood*, 2015;126:3764.
- [0319] Fiona K and Ruth P. Radioimmunotherapy (RIT) in non-Hodgkin lymphoma. *Targeted Oncology*, 2007;2(3):173-179.
- [0320] Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004; 23(38):6524-6534.
- [0321] Friedberg W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASH Education Program Book 2011*; 2011: 498-505.
- [0322] Gabellier L and Cartron G. Obinutuzumab for relapsed or refractory indolent non Hodgkin's lymphomas. *Ther ad Hematol*. 2016;7(2):85-93.
- [0323] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010;28(27):4184-4190.
- [0324] Goebeler M, et al. Blinatumomab (CD3/CD19 Bite (R) Antibody) results in a high response rate in patients with relapsed non-hodgkin lymphoma (NHL) including mantle cell lymphoma (MCL) and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). in *ONKOLOGIE*. 2011. KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND
- [0325] Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2011;105(1):93-103.
- [0326] Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):667-675.
- [0327] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004. 103(1):275-282.
- [0328] Hartge P and Wang SS. Overview of the etiology and epidemiology of lymphoma. *Non Hodgkin's Lymphomas*. Lippincott, Philadelphia, 2004.711-727.
- [0329] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al., Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*. 2005;65(3):1089-1096.

- [0330] Hlubocky FJ, Webster K, Beaumont J, Cashy J, Paul D, Abernethy A, Syrjala KL, Von Roenn J, Cella D. A preliminary study of a health related quality of life assessment of priority symptoms in advanced lymphoma: the National Comprehensive Cancer Network-Function Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Symptom Index. *Leuk Lymphoma*. 2013;43(9):1942-1946.
- [0331] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(15):6303-6308.
- [0332] Kalbfleisch JD and Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley, New York Rev, 1980;4(2):25.
- [0333] Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, et al. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6341-6347.
- [0334] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
- [0335] Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al. Identification of PD1 and TIM3 As Checkpoints That Limit Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy in Leukemia (Abstract). *Biol Bone Mar Transpl*. 2016; 22: S19-S481.[abstract]
- [0336] Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(19):2193-2201.
- [0337] Kim ST, Jeong H, Woo OH, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, tumor characteristics, and recurrence in patients with early breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(3):224-231.
- [0338] Kirk R. Risk factors. CD8+:FOXP3+ cell ratio is a novel survival marker for colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(6):299.
- [0339] Köhnke T, Krupka C, Tischler J, Knösel T, Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody blinatumomab. *J Hematol Oncol*. 2015;8(1):111.
- [0340] Krupka C, Kufer P, Kischel R, et al., Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: reversing a T cell induced immune escape mechanism. *Leukemia*. 2016;30(2):484-491.
- [0341] Lázár-Molnár E, Yan Q, Cao E, Ramagopal U, Nathenson SG, Almo SC. Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10483-10488.

- [0342] Lazlo GS, Gudgeon CJ, Harrington KH, Walter RB. T-cell ligands modulate the cytolytic activity of the CD33/CD3 BiTE antibody construct, AMG 330 [abstract]. *Bl Cancer J*. 2015; 5: e340.
- [0343] Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1417-1429.
- [0344] Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(36):13520-13525.
- [0345] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase 1b Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(23):2698-2704.
- [0346] Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, et al., The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(8):3011-3016.
- [0347] Liu F, Lang R, Zhao J, et al. CD8(+) cytotoxic T cell and FOXP3(+) regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):645-655.
- [0348] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146-171.
- [0349] Mathai AM, Kapadia MJ, Alexander J, Kernochan LE, Swanson PE, Yeh MM. Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):980-986.
- [0350] Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui L. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1595-1605.
- [0351] Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non Hodgkin's lymphoma in Europe. *Ann Oncol*. 1997;8(suppl 2):49-54.
- [0352] Morschhauser F, Kraeber-Bodéré F, Wegener WA, et al. High rates of durable responses with anti-CD22 fractionated radioimmunotherapy: results of a multicenter, phase I/II study in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3709-3716.
- [0353] Nishimura H, Agata Y, Kawasaki A, et al., Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. *Int Immunol*. 1996;8(5):773-780.
- [0354] Nomi T, Sho M, Akahori T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(7):2151-2157.

- [0355] Nosho K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol.* 2010; 222(4):350-366.
- [0356] Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2007;109(11):4930-4935.
- [0357] Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun.* 2009;9:3.
- [0358] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-655.
- [0359] Osada T, Patel SP, Hammond SA, et al. CEA/CD3-bispecific T cell-engaging (BiTE) antibody-mediated T lymphocyte cytotoxicity maximized by inhibition of both PD1 and PD L1. *Cancer Immun Immunother.* 2015;64:677-688.
- [0360] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(19):5300-5309.
- [0361] Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, Silverman GJ, Mor A. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2014;153(1):145-152.
- [0362] Peña-Cruz V, McDonough SM, Diaz-Griffero F, Crum CP, Carrasco RD, Freeman GJ. PD-1 on immature and PD-1 ligands on migratory human Langerhans cells regulate antigen-presenting cell activity. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2222-2230.
- [0363] Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):696-706.
- [0364] Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mulé JJ. Blockade of programmed death ligand 1 enhances the therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma. *J Immunol.* 2010;184(7):3442-3449.
- [0365] Preston CC, Maurer MJ, Oberg AL, et al. The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. *PLoS One.* 2013;8(11):e80063.
- [0366] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumor DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):541-540.

- [0367] Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(25):1937-1947.
- [0368] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. Harmonization of the evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an international TILs-working group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-271.
- [0369] Salles G, Morschhauser F, Lamy T, et al. Phase 1 study results of the type II glycoengineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood.* 2012;119(22):5126-5132.
- [0370] Sanmamed MF, Chen L. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. *Cancer J.* 2014; 20(4):256-261.
- [0371] Schatton T, Scolyer RA, Thompson JF, Mihm MC Jr. Tumor-infiltrating lymphocytes and their significance in melanoma prognosis. *Methods Mol Biol.* 2014;1102:287-324.
- [0372] Schlereth B, Kleindienst P, Fichtner I, et al. Potent inhibition of local and disseminated tumor growth in immunocompetent mouse models by a bispecific antibody construct specific for Murine CD3. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(7):785-796.
- [0373] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565-1570.
- [0374] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857-1861.
- [0375] Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, et al., PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Lett.* 2004;574(1-3):37-41.
- [0376] Shirabe K, Motomura T, Muto J, et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: pathology and clinical management. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(6):552-558.
- [0377] Smith SM, van Besien K, Karrison T, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago Phase II consortium. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4740-4746.
- [0378] Spranger S, Koblish HK, Horton B, Scherle PA, Newton R, Gajewski TF. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer.* 2014;2:3.

- [0379]** Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, et al. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(5):728-735.
- [0380]** Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(19):6501-6505.
- [0381]** Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 Revision of the World Health Organization (WHO) Classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127(20):2375-2390.
- [0382]** Talmadge JE. Immune cell infiltration of primary and metastatic lesions: mechanisms and clinical impact. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):131-138.
- [0383]** Taube JM, Anders RA, Young GD, et al., Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012;4(127):127ra37.
- [0384]** Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015;26(suppl5):116-125.
- [0385]** Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207-212.
- [0386]** Trneny M, Verhoef G, Dyer MJS, et al. "Starlyte phase II study of coltuximab ravtansine (CoR, SAR3419) single agent: Clinical activity and safety in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; NCT01472887)." *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 32. No. 15_suppl. 2014.
- [0387]** Uppaluri R, Dunn GP, Lewis JS Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers. *Cancer Immun*. 2008;8:16.
- [0388]** Vacirca JL, Acs PI, Shimkus BJ, et al. Bendamustine/rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 28. No. 15_suppl. 2010.
- [0389]** Viardot A, Goebeler M, Hess G, et al. Treatment of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma with the bispecific T-cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab: primary analysis results from an open-label, phase 2 study. *Blood*. 2014;124(21):4460.
- [0390]** Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer--preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol*. 2010;37(5):430-439.
- [0391]** Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1622-1627.

- [0392] Yao S and Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J.* 2014;20(4):262-264.
- [0393] Yoon HH, Orrock JM, Foster NR, Sargent DJ, Smyrk TC, Sinicrope FA. Prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in relation to CD8+ T lymphocyte density in human colon carcinomas. *PLoS One.* 2012;7(8):e42274.
- [0394] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(2):196-231.
- [0395] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2373-2380.
- [0396] Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE(R)) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. *Int Immunol.* 2015;27(1):31-37.
- [0397] Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. *Blood.* 2009;114(8):1545-1552.
- [0398] Zhang X, Schwartz JC, Guo X, et al., Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity.* 2004;20(3):337-347.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта, включающий:

введение субъекту блинатумомаба или варианта блинатумомаба и

введение субъекту пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента с целью лечения DLBCL у субъекта.

2. Способ по п. 1, в котором DLBCL невосприимчива к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

3. Способ по п. 1, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно и/или пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно.

4. Способ по п. 1, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту до введения первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

5. Способ по п. 1, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

6. Способ по п. 4, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно.

7. Способ по п. 4, в котором вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

8. Способ по п. 7, в котором одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

9. Способ по п. 4, в котором пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг.

10. Способ по п. 4, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере около 9 мкг/день.

11. Способ по п. 10, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг/день, около 56 мкг/день или около 112 мкг/день.

12. Способ по п. 6, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

13. Способ по п. 12, в котором первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней.

14. Способ по п. 13, в котором первый цикл лечения составляет около 56 дней.

15. Способ по п. 12, в котором цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней.

16. Способ по п. 15, в котором цикл без лечения составляет около 21 день.

17. Способ по п. 12, в котором каждый из одного или более циклов консолидации составляет от около 14 до около 28 дней.

18. Способ по п. 17, в котором каждый из одного или более циклов консолидации составляет около 21 день.

19. Способ по п. 4, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1.

20. Способ по п. 4, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту около в день 15.

21. Способ по п. 4, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

22. Способ по п. 3, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят путем непрерывной внутривенной инфузии (CIVI).

23. Способ по п. 3, в котором пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем внутривенной (IV) инфузии.

24. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней лечения с 1 по 7 и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день лечения 1 и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

25. Способ по п. 24, дополнительно включающий введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 8 по 14.

26. Способ по п. 25, дополнительно включающий введение дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 22 по 56.

27. Способ по п. 25, дополнительно включающий введение дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 15 по 56.

28. Способ по п. 24, дополнительно включающий введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 8 по 56.

29. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 15 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

30. Способ по п. 29, дополнительно включающий введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней лечения с 8 по 56.

31. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение субъекту дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

32. Способ по п. 31, дополнительно включающий введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения.

33. Способ по п. 32, дополнительно включающий введение дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 22 по 56 первого цикла лечения.

34. Способ по п. 32, дополнительно включающий введение дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения.

35. Способ по п. 31, дополнительно включающий введение дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения.

36. Способ по любому из пп. 24, 29 или 31, дополнительно включающий цикл без лечения, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба не вводят субъекту в течение от около 14 до около 28 дней.

37. Способ по п. 36, при котором цикл без лечения составляет около 21 день.

38. Способ по п. 36, дополнительно включающий один или более консолидированных циклов, в которых субъекту ежедневно вводят около 29 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в течение от около 14 до около 28 дней.

39. Способ по п. 38, при котором один или более консолидированных циклов составляют каждый около 21 день.

40. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день лечения 1 и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

41. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 1 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

42. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 1 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

43. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения и дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба в каждый из дней с 8 по 56 первого цикла лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 15 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

44. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения;

и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

45. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 9 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 1 по 7 первого цикла лечения, дозы около 28 мкг блинатумомаба или

варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 8 по 14 первого цикла лечения и дозы около 56 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту в каждый из дней с 15 по 56 первого цикла лечения;

и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента в день 19 первого цикла лечения и одной или более последующих доз около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день.

46. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 1 лечения.

47. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 15 лечения.

48. Способ лечения DLBCL у субъекта, включающий:

введение дозы около 28 мкг, около 56 мкг или около 112 мкг блинатумомаба или варианта блинатумомаба субъекту ежедневно, начиная с дня 1 лечения; и

введение начальной дозы около 200 мг пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента приблизительно каждый 21 день, начиная с дня 19 лечения.

49. Блинатумомаб или вариант блинатумомаба для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба или его антигенсвязывающим фрагментом.

50. Пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении DLBCL у субъекта в комбинации с блинатумомабом или вариантом блинатумомаба.

51. Применение по п. 49 или 50, в котором DLBCL является невосприимчивой к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

52. Применение по п. 49 или 50, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно и/или пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно.

53. Применение по п. 49 или 50, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту до введения первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

54. Применение по п. 49 или 50, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

55. Применение по п. 53, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно.

56. Применение по п. 53, в котором вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

57. Применение по п. 56, в котором одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

58. Применение по п. 53, в котором пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг.

59. Применение по п. 53, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере около 9 мкг/день.

60. Применение по п. 59, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг/день, около 56 мкг/день или около 112 мкг/день.

61. Применение по п. 55, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

62. Применение по п. 61, в котором первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней.

63. Применение по п. 62, в котором первый цикл лечения составляет около 56 дней.

64. Применение по п. 61, в котором цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней.

65. Применение по п. 64, в котором цикл без лечения составляет около 21 день.

66. Применение по п. 65, в котором каждый из одного или более циклов консолидации составляет от около 14 до около 28 дней.

67. Применение по п. 66, в котором каждый из одного или более циклов консолидации составляет около 21 день.

68. Применение по п. 53, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1.

69. Применение по п. 53, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту около в день 15.

70. Применение по п. 53, в котором первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

71. Применение по п. 52, в котором блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят с помощью CIVI.

72. Применение по п. 52, в котором пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенной инфузией.

73. Лекарственное средство, содержащее блинатумомаб или вариант блинатумомаба, для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с пембролизумабом, вариантом пембролизумаба или его антигенсвязывающим фрагментом.

74. Лекарственное средство, содержащее пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент для применения при лечении DLBCL у субъекта в комбинации с блинатумомабом или вариантом блинатумомаба.

75. Лекарственное средство по п. 73 или 74, причем DLBCL невосприимчива к предыдущей терапии или рецидивирует после предыдущей терапии.

76. Лекарственное средство по п. 73 или 74, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят субъекту системно и/или пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят субъекту системно.

77. Лекарственное средство по п. 73 или 74, причем первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту до введения первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

78. Лекарственное средство по п. 73 или 74, причем первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту одновременно с введением первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

79. Лекарственное средство по п. 77, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят ежедневно.

80. Лекарственное средство по п. 77, причем вторичную дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно через 21 день после первой дозы пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента.

81. Лекарственное средство по п. 80, причем одну или более дополнительных вторичных доз пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят приблизительно каждый 21 день.

82. Лекарственное средство по п. 77, причем пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе около 200 мг.

83. Лекарственное средство по п. 77, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в начальной дозе, составляющей по меньшей мере около 9 мкг/день.

84. Лекарственное средство по п. 83, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в поддерживающей дозе около 28 мкг/сутки, около 56 мкг/сутки или около 112 мкг/сутки.

85. Лекарственное средство по п. 79, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят в первом цикле лечения, за которым следует цикл без лечения, за которым следует один или более циклов консолидации.

86. Лекарственное средство по п. 85, причем первый цикл лечения составляет от около 49 до около 63 дней.

87. Лекарственное средство по п. 86, причем первый цикл лечения составляет около 56 дней.

88. Лекарственное средство по п. 85, причем цикл без лечения составляет от около 14 до около 28 дней.

89. Лекарственное средство по п. 88, причем цикл без лечения составляет около 21 день.

90. Лекарственное средство по п. 89, причем каждый из одного или более циклов консолидации составляет от около 14 до около 28 дней.

91. Лекарственное средство по п. 90, причем каждый из одного или более циклов консолидации составляет около 21 день.

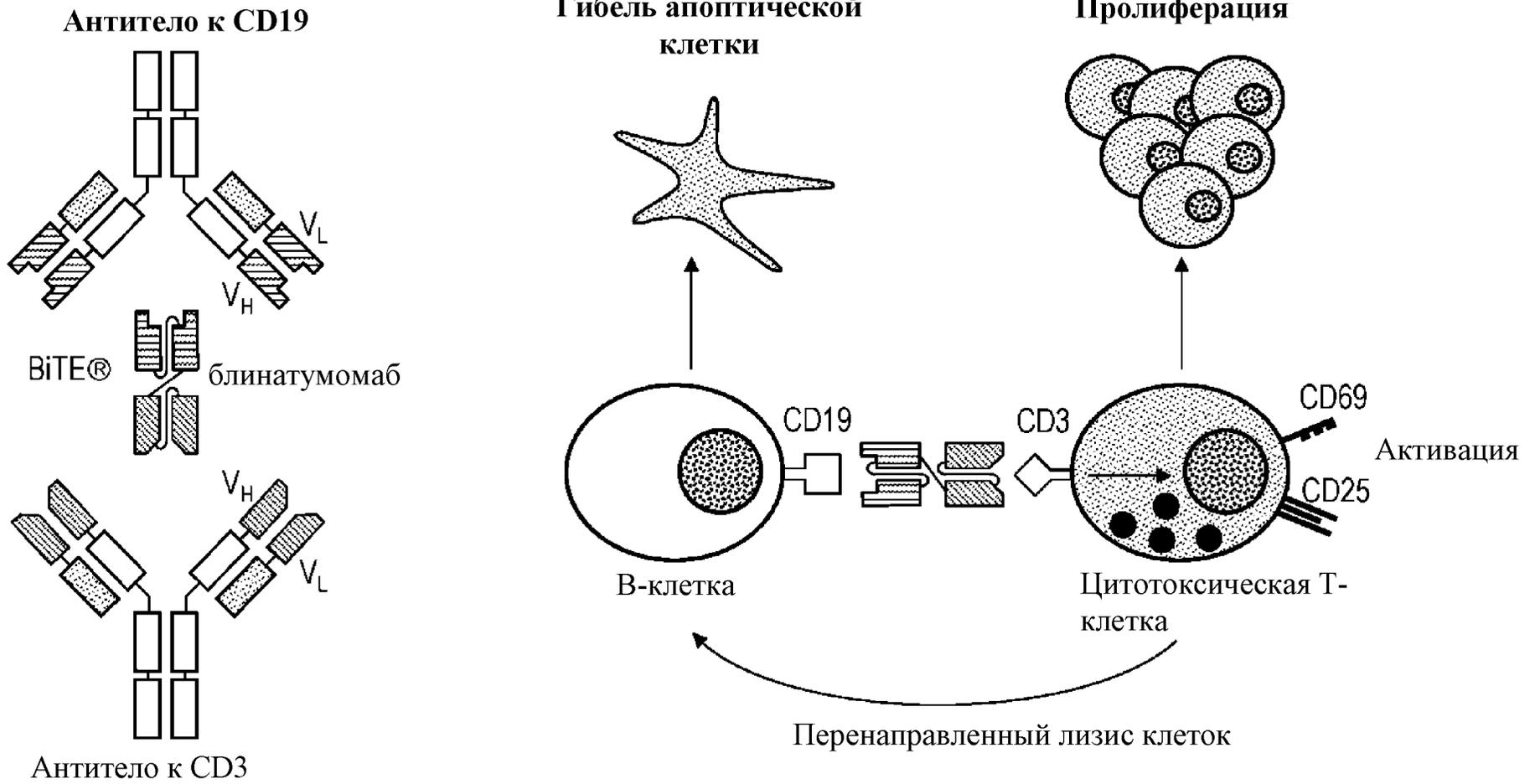
92. Лекарственное средство по п. 77, причем первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 1.

93. Лекарственное средство по п. 77, причем первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту около в день 15.

94. Лекарственное средство по п. 77, причем первую дозу блинатумомаба или варианта блинатумомаба вводят субъекту в день 1, а первую дозу пембролизумаба, варианта пембролизумаба или его антигенсвязывающего фрагмента вводят субъекту в день 19.

95. Лекарственное средство по п. 76, причем блинатумомаб или вариант блинатумомаба вводят посредством CIVI.

96. Лекарственное средство по п. 76, причем пембролизумаб, вариант пембролизумаба или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.



Фиг. 2

Циклы блинатумомаба	Отбор	Период лечения: цикл 1 (дни 1 - 57) инфузии блинатумомаба Цикл 2 (дни 85 -113) инфузии блинатумомаба														Период без лечения блинатумомаба (Дни 58 - 84)	FU безопасности ^a	Эффективность LTFU / выживаемость
Циклы пембролизумаба	Отбор	Циклы 1 - 3 пембролизумаба														Цикл 4 пембролизумаба	Через 30 дней (+7 дней) после последней дозы	Каждые 12 недель (±28 дней)
		Цикл 5 пембролизумаба [После цикла 5: продолжающиеся циклы пембролизумаба каждый 21 день)																
День (D)	С дня D-20 по D0	D1 ^b	D2	D3	D8	D10	D15	D16	D22	D29	D36	D43	D50	D57	D64	D78		
День (D)		D85	D86	D87	D92	D94	D99	D100	D106	D113								
Протокол введения необходимой терапии																		
Блинатумомаб ⁰		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Пембролизумаб ^d							X				X			X		X		
Общие оценки																		
Информированное согласие	X																	
Критерии включения/исключения	X																	
Демография	X																	
История болезни/текущее состояние здоровья	X																	

Фиг. 3

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Отбор	С -3 по -1	С -20 по -0					х	х	х	х
Цикл 1	3	15	х	х	х	х	х	х	х	х
Цикл 2	6	36	х	х	х			х	х	
Цикл 3	9	57	х				х	х	х	х
Цикл 4	12	78	х	х	х			х	х	
Цикл 5	15	99	х				х	х	х	х
Цикл 6	18	120	х	х	х			х	х	
Цикл 7	21	141	х				х	х	х	х
Цикл 8	24	162	х	х	х	х		х	х	
Цикл 9	27	183	х				х	х	х	х
Цикл 10	30	204	х					х	х	
Цикл 11	33	225	х				х	х	х	х
Цикл 12	36	246	х	х	х			х	х	
Цикл 13	39	267	х				х	х	х	х
Цикл 14	42	288	х					х	х	
Цикл 15	45	309	х				х	х	х	х
Цикл 16	48	330	х	х	х			х	х	
Цикл 17	51	351	х				х	х	х	х
Цикл 18	54	372	х					х	х	
Цикл 19	57	393	х				х	х	х	х
Цикл 20	60	414	х	х	х			х	х	
Цикл 21	63	435	х				х	х	х	х
Цикл 22	66	456	х					х	х	
Цикл 23	69	477	х				х	х	х	х
Цикл 24	72	498	х	х	х			х	х	
Цикл 25	75	519	х				х	х	х	х
Цикл 26	78	540	х					х	х	
Цикл 27	81	561	х				х	х	х	х

Фиг. 4

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Цикл 28	84	582	x	x	x			x	x	
Цикл 29	87	603	x				x	x	x	x
Цикл 30	90	624	x					x	x	
Цикл 31	93	645	x				x	x	x	x
Цикл 32	96	666	x	x	x			x	x	
Цикл 33	99	687	x				x	x	x	x
Цикл 34	102	708	x					x	x	
Цикл 35	105	729	x				x	x	x	x
FU безопасности	109	759		x		x	x	x	x	x

Фиг. 4 (продолжение)

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Отбор	С -3 по -1	С -20 по -0					x	x	x	x
Цикл 1	1	1	x	x	x	x	x	x	x	x
Цикл 2	4	22	x	x	x			x	x	
Цикл 3	7	43	x				x	x	x	x
Цикл 4	10	64	x	x	x			x	x	
Цикл 5	13	85	x				x	x	x	x
Цикл 6	16	106	x	x	x			x	x	
Цикл 7	19	127	x				x	x	x	x
Цикл 8	22	148	x	x	x	x		x	x	
Цикл 9	25	169	x				x	x	x	x
Цикл 10	28	190	x					x	x	
Цикл 11	31	211	x				x	x	x	x
Цикл 12	34	232	x	x	x			x	x	
Цикл 13	37	253	x				x	x	x	x
Цикл 14	40	274	x					x	x	
Цикл 15	43	295	x				x	x	x	x
Цикл 16	46	316	x	x	x			x	x	
Цикл 17	49	337	x				x	x	x	x
Цикл 18	52	358	x					x	x	
Цикл 19	55	379	x				x	x	x	x
Цикл 20	58	400	x	x	x			x	x	
Цикл 21	61	421	x				x	x	x	x
Цикл 22	64	442	x					x	x	
Цикл 23	67	463	x				x	x	x	x
Цикл 24	70	484	x	x	x			x	x	
Цикл 25	73	505	x				x	x	x	x
Цикл 26	76	526	x					x	x	
Цикл 27	79	547	x				x	x	x	x

Фиг. 5

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Цикл 28	82	568	x	x	x			x	x	
Цикл 29	85	589	x				x	x	x	x
Цикл 30	88	610	x					x	x	
Цикл 31	91	631	x				x	x	x	x
Цикл 32	94	652	x	x	x			x	x	
Цикл 33	97	673	x				x	x	x	x
Цикл 34	100	694	x					x	x	
Цикл 35	103	715	x				x	x	x	x
FU безопасности	107	745		x		x	x	x	x	x

Фиг. 5 (продолжение)

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Отбор	С -3 по -1	С -20 по -0					х	х	х	х
Цикл 1	3	19	х	х	х	х	х	х	х	х
Цикл 2	6	40	х	х	х			х	х	
Цикл 3	9	61	х				х	х	х	х
Цикл 4	12	82	х	х	х			х	х	
Цикл 5	15	103	х				х	х	х	х
Цикл 6	18	124	х	х	х			х	х	
Цикл 7	21	145	х				х	х	х	х
Цикл 8	24	166	х	х	х	х		х	х	
Цикл 9	27	187	х				х	х	х	х
Цикл 10	30	208	х					х	х	
Цикл 11	33	229	х				х	х	х	х
Цикл 12	36	250	х	х	х			х	х	
Цикл 13	39	271	х				х	х	х	х
Цикл 14	42	292	х					х	х	
Цикл 15	45	313	х				х	х	х	х
Цикл 16	48	334	х	х	х			х	х	
Цикл 17	51	355	х				х	х	х	х
Цикл 18	54	376	х					х	х	
Цикл 19	57	397	х				х	х	х	х
Цикл 20	60	418	х	х	х			х	х	
Цикл 21	63	439	х				х	х	х	х
Цикл 22	66	460	х					х	х	
Цикл 23	69	481	х				х	х	х	х
Цикл 24	72	502	х	х	х			х	х	
Цикл 25	75	523	х				х	х	х	х
Цикл 26	78	544	х					х	х	
Цикл 27	81	565	х				х	х	х	х

Фиг. 6

	Недел я	День исслед ования	Дозирование пембролизу маба	Антитела к пембролизу мабу ^a	РК пембролизу маба до введения дозы ^b	РК пембролизу маба после введения дозы ^c	Функцио нальные тесты щитовид ной железы	Химия	Гематоло гия/ СВС	Анализ мочи
Цикл 28	84	586	x	x	x			x	x	
Цикл 29	87	607	x				x	x	x	x
Цикл 30	90	628	x					x	x	
Цикл 31	93	649	x				x	x	x	x
Цикл 32	96	670	x	x	x			x	x	
Цикл 33	99	691	x				x	x	x	x
Цикл 34	102	712	x					x	x	
Цикл 35	105	733	x				x	x	x	x
FU безопасности	109	763		x		x	x	x	x	x

Фиг. 6 (продолжение)

Ответ	Определение	Массы узлов	Селезенка, печень	Костный мозг
CR	Исчезновение всех признаков заболевания	(а) с повышенным накоплением ФДГ или положительной PET до начала терапии; допускается масса любого размера, если PET отрицательная (б) переменнo с повышенным накоплением ФДГ или отрицательная PET; регрессия к нормальному размеру на КТ	Не пальпируется, узлы исчезли	Инfiltrат очищается при повторной биопсии; если не определено по морфологии, иммуногистохимия должна быть отрицательной
PR	Регресс измеримого заболевания и отсутствие новых сайтов	> 50% снижение SPD до 6 крупнейших доминирующих масс; нет увеличения размера других узлов (а) с повышенным накоплением ФДГ или положительной PET до начала терапии; одна или несколько положительных PET на ранее задействованном сайте (б) переменнo с повышенным накоплением ФДГ или отрицательной PET; регрессия на КТ	> 50% снижение SPD узлов (для одиночного узла с наибольшим поперечным диаметром); нет увеличения размера печени или селезенки	Не имеет значения, если положительный до терапии; должен быть указан тип клетки
SD	Неспособность достичь CR / PR или PD	С повышенным накоплением ФДГ или положительной PET до терапии; положительная PET на предшествующих сайтах заболевания и нет новых участков на КТ или PET Переменно с повышенным накоплением ФДГ или отрицательной PET; без изменений в размере предыдущих повреждений на КТ		
Рецидив заболевания или PD	Любое новое поражение или увеличение на > 50% ранее задействованных сайтов от низшей точки	Появление нового поражения(й) > 1,5 см на любой оси, > 50% увеличение SPD более чем одного узла или > 50% увеличение самого длинного диаметра ранее идентифицированного узла > 1 см на короткой оси Поражения PET положительны, если лимфома с повышенным накоплением ФДГ или PET положительна до начала терапии	50% увеличение от низшей точки в SPD любых предыдущих поражений	Вовлечение новых или регресс

Сокращения: CR, полная ремиссия; FDG, [¹⁸F] фтордезоксиглюкоза; PET, позитронно-эмиссионная томография; CT, компьютерная томография; PR, частичная ремиссия; сумма произведений диаметров; SD, стабильное заболевание; PD, прогрессирующее заболевание.

Фиг. 7

Ответ	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильное заболевание	Прогрессирующее заболевание
ОтветРЕТ-СТ	Полный метаболический ответ	Частичный метаболический ответ	Нет метаболического ответа	Прогрессирующее метаболическое заболевание
Целевые массы	Балл 1, 2 или 3 с остаточной массой или без нее	Балл 4 или 5, снижение поглощения по сравнению с исходным уровнем, остаточная масса(ы) любого размера	Оценка 4 или 5, нет значительного изменения в поглощении ФДГ от исходного уровня	Балл 4 или 5 с увеличением интенсивности поглощения от исходного уровня и/или новых очагов с повышенным накоплением ФДГ в соответствии с лимфомой
Новые поражения	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Новые очаги с повышенным накоплением ФДГ скорее в соответствии с лимфомой, чем другой этиологии
Костный мозг	Нет очаговых поражений с повышенным накоплением ФДГ	Остаточное поглощение выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем	Нет изменений от исходного уровня	Новые очаги с повышенным накоплением ФДГ или регресс

Фиг. 8

Субъект	Статус	Дата зачисления	Первая доза блинатумомаба	Первая доза пембролизумаба	Конец наблюдения DLT
29011003001	Блинатумомаб завершен, пембролизумаб продолжается	16 марта	21 марта	26 апреля	7 июнь
29011011002	Не завершено наблюдение DLT	18 апреля	19 апреля	Не применимо	Не применимо
29011011001	Законченное исследуемое лечение	23 апреля	24 апреля	8 мая	19 июня
29011003002	Отбор неудачен	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо
29011006001	Законченное исследуемое лечение	14 мая	21 мая	6 июня	8 июля
29011008001	Блинатумомаб завершен, пембролизумаб продолжается	14 мая	15 мая	29 мая	10 июля
29011003003	Законченное исследуемое лечение	15 мая	21 мая	4 июня	16 июля
29011007001	Не завершено наблюдение DLT	14 мая	15 мая	Не применимо	Не применимо
29011007002	Законченное исследуемое лечение	8 июня	12 июня	26 июня	27 июля

Фиг. 9

Демография	Женский пол, возраст 72, с DLBCL (диагностирован в ноябре 2014)
Медицинский анамнез	Продолжающиеся: двусторонний гидронефрит/мочеточниковые стенты, депрессия, дивертикулит, дислипидемия, ушная бородавка, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипертензия, прерывистая тошнота, левосторонний плевральный выпот, боль в поясничном отделе, менингиома, ночной пот, нормоцитарная нормохромная анемия, остеоартрит, стекание слизи из носоглотки, сахарный диабет 2 типа, дефицит комплекса витаминов В Излечены/устранены: трансплантация почки, левосторонний пневмоторакс, неинфекционная пневмония, ишиас, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак
Предварительное лечение	Химиотерапия (причина прекращения терапии): 1) R-CHOP (законченный курс) 2) Gemox (законченный курс) 3) BGB311 TRIAL (PD)
Введение блинатумомаба	Цикл 1 - с 16 марта по 21 мая Цикл 2- с 18 июня по 16 июля
Введение пембролизумаба	26 апреля - продолжается
DLT	Отсутствуют
Оценки заболевания	Неделя 10: частичный ответ (23 мая)
Завершение блинатумомаба	С 16 июля до завершения обоих циклов
Завершение пембролизумаба	Не применимо
Завершение исследования	Не применимо

Фиг. 10