

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192256 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.27

(22) Дата подачи заявки
2020.02.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(31) 62/806,148

(32) 2019.02.15

(33) US

(86) PCT/IB2020/051270

(87) WO 2020/165861 2020.08.20

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Баласубраманиан Срирам (US)

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

(57) В данном документе предложены способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований и мутаций генов, которые можно применять для выявления субъектов, которые будут поддаваться лечению В-клеточных злокачественных новообразований посредством комбинации ибрутиниба и антител к PD-1.

A1

202192256

202192256

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570392ЕА/081

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/806 148, поданной 15 февраля 2019 г., описание которой включено в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В данном документе предложены способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований и определения мутаций генов, которые можно применять для выявления субъектов, которые будут поддаваться лечению В-клеточных злокачественных новообразований посредством комбинации ибрутиниба и антител к PD-1.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Новые виды таргетной терапии и иммуноонкологических средств произвели переворот в лечении гематологических В-клеточных злокачественных новообразований, в частности у пациентов с трудноизлечимыми рецидивирующими/рефрактерными (R/R) заболеваниями. Однако у многих пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL) и трансформацией Рихтера (ТР) развивается рецидив или заболевание становится невосприимчивым к стандартным способам лечения. А в случае пациентов, не демонстрирующих адекватный ответ на консервативное лечение или не соответствующих требованиям для проведения трансплантации стволовых клеток, прогноз неутешительный. Соматические мутации не только приводят к развитию В-клеточных злокачественных новообразований, но также могут привести к рецидиву/рефрактерности этих видов рака. У пациентов, уже прошедших обширное лечение, отсутствуют альтернативные варианты.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В данном документе раскрыты способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBP1F1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBP1F1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*,

MUC17, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0005] Также в данном документе предложены способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC31*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0006] Дополнительно предложены способы прогнозирования вероятности восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0007] Также описаны способы прогнозирования вероятности невосприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0008] Изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятными при рассмотрении вместе с прилагаемыми рисунками. С целью иллюстрации раскрываемых способов в графических материалах представлены иллюстративные варианты осуществления способов; при этом такие способы не ограничиваются конкретными описанными вариантами осуществления. В графических материалах показано следующее.

[0009] На **ФИГ. 1** показана схема дозирования в исследовании LYM1002, описанном в настоящем документе.

[0010] На **ФИГ. 2** представлен график выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по экспрессии PD-L1 на основании результатов ИГХ у пациентов с DLBCL (N=26).

[0011] На **ФИГ. 3** представлен график выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по экспрессии PD-L1 на основании результатов ИГХ у пациентов с DLBCL с фенотипом В-клеток зародышевого центра (GCB) (N=17).

[0012] На **ФИГ. 4А, ФИГ. 4В, ФИГ. 4С, ФИГ. 4Д и ФИГ. 4Е** показан процент выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени у субъектов с DLBCL и синдромом Рихтера. **ФИГ. 4А:** PFS у субъектов с DLBCL с мутацией в гене *TP53* (*TP53 M*) по сравнению с *TP53* дикого типа (*TP53 WT*) (P=0,002); **ФИГ. 4В:** PFS у субъектов с DLBCL после 2 курсов ибрутиниба плюс ниволумаб (молекулярная ремиссия, MR +) по сравнению с отсутствием молекулярной ремиссии (MR -); **ФИГ. 4С:** PFS у субъектов с рецидивирующей/рефрактерной DLBCL с *TP53 WT MR+*, *TP53 WT MR-*, *TP53 M MR+* и *TP53 M MR-*; **ФИГ. 4Д:** PFS у субъектов с синдромом Рихтера с *TP53 WT* по сравнению с *TP53 M*; и **ФИГ. 4Е:** PFS у субъектов с синдромом Рихтера с M3+ по сравнению с MR -.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0013] Раскрываемые способы будут более понятны со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами, которые являются частью настоящего раскрытия. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или приведенными в настоящем документе, и что терминология, используемая в настоящем документе, имеет своей целью описание определенных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана носить ограничивающий характер в отношении заявленных способов.

[0014] Если конкретно не указано иное, любое описание, относящееся к возможному механизму, или способу действия, или причине улучшения, понимают лишь как иллюстративное, и не предусмотрено ограничение раскрываемых способов корректностью или некорректностью любого такого предполагаемого механизма, или способа действия, или причины улучшения.

[0015] Следует понимать, что определенные характеристики раскрываемых способов, которые для ясности описаны в настоящем документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно использовать в комбинации в одном варианте осуществления. В противоположность этому, можно также использовать определенные характеристики раскрываемых способов, описанные для краткости в контексте одного варианта осуществления, по отдельности или в любой подкомбинации.

[0016] Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают в себя и множественное число.

[0017] В настоящем описании и формуле изобретения используют различные термины, относящиеся к аспектам настоящего описания. Такие термины должны иметь обычное для них значение в данной области техники, если не указано иное. Другие конкретно определенные термины следует толковать согласно приведенным в настоящем документе определениям.

[0018] Предполагается, что термин «содержащий» включает в себя примеры, которые охватываются терминами «состоящий по существу из» и «состоящий из»; аналогичным образом предполагается, что термин «состоящий по существу из» включает в себя примеры, которые охватываются термином «состоящий из».

[0019] Ибрутиниб, первый в своей группе, пероральный, ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК), одобренный для лечения нескольких В-клеточных злокачественных опухолей в Соединенных Штатах Америки и других странах, нарушает сигнальные пути, необходимые для адгезии, пролиферации, хоуминга и выживания злокачественных В-клеток.

[0020] Термины «лечить», «лечение» и подобные термины включают как терапевтическое лечение, так и профилактические или превентивные меры и включают уменьшение тяжести и/или частоты симптомов, устранение симптомов и/или первопричины симптомов, снижение частоты или вероятности симптомов и/или их первопричины, а также нормализацию или устранение повреждений, прямо или косвенно вызванных В-клеточным злокачественным новообразованием. Лечение включает полный ответ и частичный ответ на комбинированную терапию (ибрутиниб и антитела к PD-1). Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью субъекта, не получающего лечения. Подлежащие лечению субъекты включают тех, которые имеют состояние или расстройство, а также тех, которые имеют предрасположенность к развитию состояния или расстройства, или тех, у которых такое состояние или расстройство необходимо предотвратить.

[0021] Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству комбинации ибрутиниба и антител к PD-1, как описано в настоящем документе, эффективному для достижения определенного биологического или терапевтического результата, такого как, без ограничений, биологические или терапевтические результаты, раскрываемые, описанные или представленные в виде примеров в настоящем документе. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от таких факторов, как патологическое состояние, возраст, пол и масса тела индивидуума, а также способность композиции вызывать желаемый ответ у субъекта. Примеры показателей терапевтически эффективного количества включают, например, улучшение самочувствия пациента, снижение опухолевой нагрузки, остановку или замедление роста В-клеточного злокачественного новообразования и/или отсутствие метастазирования клеток В-клеточного злокачественного новообразования в другие участки тела.

[0022] Термин «субъект», используемый в настоящем документе, означает любое животное, в частности млекопитающих. Таким образом, описанные способы применимы к человеку и к не относящимся к человеку животным, хотя наиболее предпочтительно к человеку. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[0023] Используемая здесь «комбинация ибрутиниба и антител к PD-1» относится к схеме лечения, в которой ибрутиниб и антитела к PD-1 вводят по существу одновременно, параллельно или последовательно. Таким образом, ибрутиниб и антитела к PD-1 могут быть включены в отдельные композиции для введения субъекту.

[0024] В настоящем документе используются следующие сокращения: рецидивирующий или рефрактерный (R/R); общая частота ответа (ОЧО); общая выживаемость (ОВ); выживаемость без прогрессирования (PFS); фолликулярная лимфома (ФЛ); диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL); трансформация Рихтера (ТР); хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ/МЛЛ); определение профиля экспрессии генов (ПЭГ); полный ответ (ПО); и частичный ответ (ЧО): активированные В-лимфоциты (АВС); В-лимфоциты зародышевого центра (GCB); частичный ответ с лимфоцитозом (ЧО-Л); прогрессирующее заболевание (ПЗ); и устойчивое заболевание (УЗ).

Способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований

[0025] В данном документе предлагаются способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, причем В-клеточные злокачественные новообразования представляют собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (ФЛ) или трансформацию Рихтера (ТР). Способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем субъект имеет одну или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, *CREBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CITA*, *FES*, *NCO2*, *TPR*, *IRF2BP2*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*,

SETX, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0026] В настоящем документе также предложены способы лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, имеющего одну или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, *IRF2BP2*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточного злокачественного новообразования, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0027] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6. В некоторых аспектах у субъекта имеется одна или более мутаций в *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6. Способы могут применяться для субъектов, имеющих одну или более мутаций, перечисленных в таблице 4 или 6, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1* и *LRP1B* и их различных комбинациях.

[0028] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16. Способы могут применяться для субъектов, имеющих одну или более мутаций, перечисленных в таблице 16, в одном или обоих из генов *RNF213* и *NBPF1*.

[0029] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CHTA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10. В некоторых аспектах у субъекта имеется одна или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10. Способы могут применяться для субъектов, имеющих одну или более мутаций, перечисленных в таблице 8 или 10, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех 8 из генов *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CHTA*, *FES*, *NCOA2* или *TPR* и их различных комбинациях.

[0030] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14. Способы могут применяться для субъектов, имеющих одну или более мутаций, перечисленных в таблице 12 или 14, в 1, 2, 3, 4 или всех 5 из генов *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* или *SF3B1* и их различных комбинациях.

[0031] Также описаны способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *SGK1*, *STAT6*, *NBPT1*, *EZH2*, *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0032] Описаны способы лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, не имеющего одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *SGK1*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0033] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6. Способы могут применяться для субъектов, не имеющих одной или более мутаций, перечисленных в таблице 4 или 6, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех 8 из генов *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88* или *NFKB1B* и их различных комбинациях.

[0034] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16. Способы могут применяться для субъектов, не имеющих одной или более мутаций, перечисленных в таблице 16, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1* или *SGK1* и их различных комбинациях.

[0035] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10. Способы могут применяться для субъектов, не имеющих одной или более мутаций, перечисленных в таблице 8 или 10, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1* или *EZH2* и их различных комбинациях.

[0036] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14. В некоторых аспектах у субъекта имеется одна или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14. Способы могут применяться для субъектов, не имеющих одной или более мутаций, перечисленных в таблице 12 или 14, в 1, 2 или всех 3 из генов *ROS1*, *IGLL5* или *PASK* и их различных комбинациях.

[0037] Способы могут дополнительно включать анализ образца, взятого у субъекта, на наличие или отсутствие одной или более мутаций, перечисленных в таблицах 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 16, перед лечением. Способы также могут включать выделение образца у субъекта перед анализом и лечением. Например, в некоторых вариантах осуществления способы включают выделение образца у субъекта, анализ образца, взятого у субъекта, на наличие или отсутствие одной или более мутаций, перечисленных в таблицах 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 16, и лечение субъекта.

[0038] Приемлемые образцы, взятые у субъекта, включают в себя, например, образцы крови или опухоли. В некоторых аспектах способы могут включать выделение и/или анализ образца крови субъекта на наличие или отсутствие одной или более мутаций, перечисленных в таблицах 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 16, перед лечением. В некоторых аспектах способы могут включать выделение и/или анализ образца опухоли у субъекта на наличие или отсутствие одной или более мутаций, перечисленных в таблицах 4, 6, 8, 10, 12, 14 или 16, перед лечением.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитела к PD-1 включают ниволумаб (зарегистрированное патентованное название OPDIVO®).

[0040] Приемлемые количества ибрутиниба для применения в описанных способах включают в себя от приблизительно 140 мг до приблизительно 840 мг. В некоторых вариантах осуществления количество ибрутиниба составляет 140 мг, 190 мг, 240 мг, 290 мг, 340 мг, 390 мг, 420 мг, 440 мг, 490 мг, 540 мг, 590 мг, 640 мг, 690 мг, 740 мг, 790 мг или 840 мг.

[0041] Приемлемые количества антител к PD-1 включают от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления количество антител к PD-1 составляет 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг или 5 мг/кг. В

некоторых аспектах терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 составляет 560 мг ибрутиниба и 3 мг/кг антител к PD-1.

[0042] Антитела к PD-1 можно вводить внутривенно, а ибрутиниб можно давать перорально. Пример схемы дозирования включает, например, антитела к PD-1, вводимые в рамках 14-суточного цикла, и ибрутиниб, который дают один раз в день.

[0043] В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) у субъекта.

[0044] Субъекты, соответствующие критериям для лечения описанными способами, включают субъектов:

- a) имеющих DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из ХЛЛ/МЛЛ);
- b) прошедших ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;
- c) демонстрирующих общее состояние ≤ 2 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG);
- d) демонстрирующих измеряемые проявления болезни; и
- e) ранее не получавших лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

[0045] В данном документе также предложена комбинация ибрутиниба и антител к PD-1 для применения в лечении В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, причем:

- a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPTF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;
- b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;
- c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или
- d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0046] Также предложено применение ибрутиниба при производстве лекарственного средства для лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта в комбинации с антителами к PD-1, причем:

- a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*,

BCL2, *NBPTF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0047] Описана комбинация ибрутиниба и антител к PD-1 для применения в лечении В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

[0048] Также описано применение ибрутиниба при производстве лекарственного средства для лечения В-клеточных злокачественных новообразований у субъекта в комбинации с антителами к PD-1, причем:

a) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*,

CSMD3, CREBBP, EBF1, SGK1 или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP, KMT2D, BCL2, STAT6, NBPFI, EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1, IGLL5, PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Способы прогнозирования вероятности наличия или отсутствия восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования

[0049] Также предложены способы прогнозирования вероятности восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, включающие анализ образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14, RNF213, CSMD3, BCL2, NBPFI, LRP1B, CREBAP, KMT2D, MUC17, SITA, FES, NCOA2, TPR, IRF2BP2, KLHL6, SETX* или *SF3B1* или их комбинации, причем мутация в одном или более генах указывает на восприимчивость к комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14, RNF213, CSMD3, BCL2, NBPFI, LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213, NBPFI* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2, CREBBP, KMT2D, MUC17, CIITA, FES, NCOA2, TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2, NBPFI, KLHL6, SETX, SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0050] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14, RNF213,*

CSMD3, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии. В некоторых аспектах В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 4 или 6, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, и *LRP1B* и их различных комбинациях могут указывать на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0051] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 16, в одном или обоих из генов *RNF213* и *NBPF1* могут указывать на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0052] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CHTA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии. В некоторых аспектах способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 8 или 10, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех 8 из генов *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CHTA*, *FES*, *NCOA2* или *TPR* и их различных комбинациях могут указывать на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0053] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14. Одна или более мутаций в 1, 2, 3, 4 или всех 5 из генов *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* или *SF3B1* и их различных комбинациях могут указывать на восприимчивость к комбинированной терапии.

[0054] Также предложены способы прогнозирования вероятности невосприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, в котором:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций

в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

[0055] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 4 или 6, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех 8 из генов *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88* или *NFKB1B* и их различных комбинациях могут указывать на невосприимчивость к комбинированной терапии.

[0056] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 16, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1* или *SGK1* и их различных комбинациях могут указывать на невосприимчивость к комбинированной терапии.

[0057] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на

невосприимчивость к комбинированной терапии. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 8 или 10, в 1, 2, 3, 4, 5 или всех 6 из генов *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1* или *EZH2* и их различных комбинациях могут указывать на невосприимчивость к комбинированной терапии.

[0058] В некоторых вариантах осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии. В некоторых аспектах В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14. Одна или более мутаций, перечисленных в таблице 12 или 14 в 1, 2 или всех 3 из генов *ROS1*, *IGLL5* или *PASK* и их различных комбинациях могут указывать на невосприимчивость к комбинированной терапии.

[0059] Приемлемые образцы, взятые у субъекта, включают в себя, например, образцы крови или опухоли.

[0060] Описанные способы можно применять для прогнозирования вероятности наличия или отсутствия восприимчивости к комбинированной терапии у субъектов, которые:

- a) имеют DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из ХЛЛ/МЛЛ);
- b) проходили ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;
- c) демонстрировали общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;
- d) демонстрируют измеряемые проявления болезни; и
- e) ранее не проходили лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

[0061] В некоторых вариантах осуществления способы прогнозирования вероятности наличия или отсутствия восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 субъекту для лечения таким образом В-клеточного злокачественного новообразования, если у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, которые указывают на восприимчивость к комбинированной терапии и/или отсутствует одна или более мутаций в генах, которые свидетельствуют о невосприимчивости к комбинированной терапии. Одна или более мутаций перечислены в таблицах 4, 6, 8, 10, 12, 14 и 16. В некоторых аспектах антитела к PD-1 включают ниволумаб (зарегистрированное патентованное название OPDIVO®).

[0062] Приемлемые количества ибрутиниба, количества антител к PD-1 и схемы дозирования включают в себя количества, описанные выше применительно к способам лечения.

ПРИМЕРЫ

[0063] Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из вариантов осуществления, раскрываемых в настоящем документе. Примеры призваны проиллюстрировать, но не ограничить, раскрываемые варианты осуществления.

Результаты генетических анализов у субъектов, имеющих рецидивирующую диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (ФЛ) или трансформацию Рихтера (ТР), которым вводили ибрутиниб+ниволумаб

[0064] Было проведено исследование фазы I/IIa (называемое LYM1002) для изучения применения ибрутиниба в комбинации с антителами к PD-1 в виде ниволумаба у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными (R/R) В-клеточными злокачественными новообразованиями и для выявления генов, коррелирующих с ответом по предрасположенности и механизму.

СПОСОБЫ

Популяция пациентов и план исследования

[0065] Это нерандомизированное открытое исследование включало пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ), которые получали ниволумаб, вводимый внутривенно (в/в) (3 мг/кг) в рамках 14-суточного цикла, в комбинации с ибрутинибом, принимаемым перорально (560 мг) один раз в сутки, (ФИГ. 1). Ключевыми критериями включения в исследовании были:

DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из ХЛЛ/МЛЛ);

≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;

общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;

измеряемые проявления болезни; и

отсутствие предшествующего лечения ибрутинибом или антителами к PD-1.

[0066] Исключали пациентов с серьезными хирургическими вмешательствами в течение 4 недель до введения первой дозы ибрутиниба, диагнозом или лечением злокачественных новообразований, не изучаемых в исследовании в качестве показания, а также нуждающихся в лечении варфарином или эквивалентными антагонистами витамина К или сильными ингибиторами CYP3A. Пациентам с DLBCL, ФЛ и ТР проводили анализы биомаркеров.

Оценки

[0067] *Определение подтипов DLBCL* - определение профиля экспрессии генов (ПЭГ) проводили с использованием матриц AffyMetrix HG-U133+2 (Thermo Fisher Scientific, г. Карлсбад, штат Калифорния) и РНК из архивных образцов биопсии перед обработкой. Определение подтипов DLBCL проводили посредством анализа нормализованных по MAS5 данных ПЭГ с использованием алгоритма классификации, описанного в Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**(17): 9991-6, или с использованием системы HTG (HTG Molecular Diagnostics, Inc., г. Тусон, штат Аризона).

[0068] *Ответ на лечение и результаты оценки выживаемости.* Предварительную оценку активности и клинического ответа на лечение проводили с помощью радиологических обследований каждые пять циклов (14-суточных циклов) в течение первых 15 месяцев и каждые 12 циклов после этого до прогрессирования заболевания, в конце лечения и каждые шесть месяцев в течение периода последующего наблюдения. Для расчета общей частоты ответа (ОЧО) пациентов с ответом определяли как пациентов, которые достигли полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО) по оценке исследователя. Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (ОВ) оценивали с помощью способа Каплана - Майера и логрангового критерия.

Анализы клинических результатов по биомаркеру

[0069] *Экспрессия PD-L1.* Экспрессию PD-L1 оценивали в качестве прогностического биомаркера клинических результатов. Уровни PD-L1 определяли с использованием ПЭГ, а также в виде процентного содержания опухолевых клеток, демонстрирующих PD-L1-специфическое окрашивание плазматической мембраны не менее 100 оцениваемых опухолевых клеток любой интенсивности с использованием анализа Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (Agilent Technologies, г. Глоструп, Дания). Определение ПЭГ проводили с использованием матриц AffyMetrix HG-U133+2 и РНК из архивных биоптатов до лечения.

[0070] Вероятность выживания по способу Каплана - Майера с конечными точками ответа или выживаемости рассчитывали у пациентов подгрупп с повышенным или неповышенным уровнем PD-L1, имеющих DLBCL, ФЛ и ТР, используя порог ИС иммуногистохимического (ИГХ) анализа, составляющий $\geq 5\%$ экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (повышенный уровень в сравнении с неповышенным). Взаимосвязь PD-L1 с клиническим ответом оценивали с помощью точного критерия Фишера. Определение подтипов DLBCL проводили либо путем анализа нормализованных по MAS5 данных ПЭГ с применением способа определения восприимчивости, либо с применением системы HTG EdgeSeq. Уровни PD-L1 измеряли посредством ИГХ-окрашивания с использованием антител Dako 28-8 (повышение уровня PD-L1=экспрессия в $\geq 5\%$ опухолевых клеток).

[0071] Пациентов с ответом определяли как пациентов, которые достигли полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО). Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (ОВ) оценивали с помощью способа Каплана - Майера и логрангового критерия.

[0072] *Анализ экзозом.* Данные экзозом получали из 72 зафиксированных формалином залитых в парафин образцов лимфомы, каждый из которых был получен у разных пациентов. Проводили собственную серию анализов экзозом с помощью DNAnexus, используя файлы необработанных данных последовательности FASTQ. Вероятные соматические варианты были определены на основе аннотаций, сделанных с помощью программного обеспечения SnpEff и GEMINI. Для снижения вероятности включения

артефактов секвенирования и вариантов зародышевой линии в ассоциативный анализ был установлен ряд вариантных фильтров.

[0073] Оценивали частоту мутаций в конкретных интересующих генах, включая гены из расширенной раковой панели Personalis ACE, DLBCL-ассоциированных генов (т. е. генов различия ABC/GCB, генов, используемых для различия четырех вновь определенных подтипов, генов, определенных в прогнозе как гипермутированные в DLBCL), и Janssen-специфической панели на 97 генов.

[0074] Любые различия между пациентами с ответом на лечение (ПО+ЧО+ЧО-Л) и пациентами без ответа (без ответа или УЗ+УЗ+ПЗ), а также между пациентами с продолжающимся ответом (PFS > 24 месяцев) и без него исследовали на предмет мутационных вариантов, набора экспрессируемых генов и нагрузки соматических мутаций. В ходе однофакторного генного анализа анализировали значимость частот вариантов у пациентов с ответом в сравнении с пациентами без ответа и у пациентов с PFS, продолжающейся > 24 месяцев, в сравнении с пациентами с более короткой PFS с использованием точного критерия Фишера. Дифференциальный анализ экспрессии генов у пациентов с ответом в сравнении с пациентами без ответа и у пациентов с PFS, продолжающейся > 24 месяцев, в сравнении с пациентами с более короткой PFS проводили с использованием пакета «limma» R. Общие различия в количестве соматических мутаций у пациентов с ответом в сравнении с пациентами без ответа и у пациентов с PFS, продолжающейся > 24 месяцев, в сравнении с пациентами с более короткой PFS оценивали с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона.

Пациенты и клинические ответы

[0075] Из 144 включенных в исследование субъектов 141 получал лечение. Среди этих пациентов медианный возраст составлял 65 лет (диапазон 20-89 лет), 87 (61,7%) были мужчинами, у 130 (92,2%) общее состояние по шкале ECOG оценивали как 0-1, медианное количество предшествующих линий терапии составляло 3, и 68 (48,2%) имели массивное поражение (≥ 5 см).

[0076] В целом в исследование включили 45 пациентов с DLBCL (9 с трансформированным DLBCL и 36 с DLBCL *de novo*), 40 с ФЛ и 20 с ТР. Из них с помощью ПЭГ-анализа гены оценивали у 28 пациентов с DLBCL (4 с трансформированным заболеванием), 25 с ФЛ и 17 с ТР.

[0077] Общий медианный период последующего наблюдения на момент закрытия базы данных составлял 19,4 месяца (диапазон 0,4-28,8 месяца).

[0078] У пациентов с данными ПЭГ общая частота ответа составила 29,6% при DLBCL, 43,5% при ФЛ и 81,3% при ТР (таблица 1).

Таблица 1. Ответ у пациентов, имеющих DLBCL, ФЛ и ТР, с данными ПЭГ

	DLBCL			ФЛ	ТР
	Всего	ABC	GCB		

Популяция, n	28	5	19	25	17
Общая частота ответа (O/O+БО), %	8 (29,6)	2 (40)	6 (33,3)	10 (43,5)	13 (81,3)
Пациенты с ответом, n (% от общего числа)	8 (29,6)	2 (40)	6 (33,3)	10 (43,5)	13 (81,3)
ПО, n (% от общего числа)	4 (14,8)	2 (40)	2 (11,1)	3 (13,1)	2 (12,5)
ЧО, n (% от общего числа)	4 (14,8)	0	4 (22,2)	7 (30,4)	11 (68,8)
Пациенты без ответа, n (% от общего числа)	19 (70,4)	3 (50)	12 (66,7)	13 (56,5)	3 (18,8)
Отсутствие ответа или УЗ, n (% от общего числа)	4 (14,8)	0	2 (11,1)	6 (26,1)	0
ПЗ, n (% от общего числа)	15 (55,6)	3 (50)	10 (55,6)	7 (30,4)	3 (18,8)
Нет данных, n	1	0	1	2	1

ABC=активированные В-лимфоциты; GCB=В-лимфоциты зародышевого центра

Определение подтипов

[0079] Подтипы пациентов определяли с помощью микроматрицы ПЭГ и способа анализа клеток-предшественниц HTG EdgeSeq DLBCL Cell of Origin (COO) (HTG). С помощью способа с применением микроматрицы ПЭГ удалось определить подтипы у 28 пациентов с DLBCL: 5 пациентов имели подтип активированных В-лимфоцитов (ABC), 19 имели подтип В-лимфоцитов зародышевого центра (GCB), и 4 не были классифицированы (таблица 1). С помощью способа HTG удалось оценить 13 пациентов с DLBCL: 6 пациентов имели подтип ABC, 6 имели подтип GCB, и 1 не был классифицирован. Согласованность между способами ПЭГ и HTG была высокой: только 1 пациент с DLBCL, классифицированный посредством ПЭГ в подтип GCB, посредством HTG был отнесен к подтипу ABC.

АНАЛИЗ PD-L1

Экспрессия PD-L1 и клинические результаты у пациентов с DLBCL

[0080] Повышение уровня PD-L1 ($\geq 5\%$ опухолевых клеток) наблюдали у 8 (30,8%) пациентов с DLBCL (3 с ПО, 2 с ЧО), 1 (4,0%) пациента с ФЛ и 3 (20,0%) пациентов с ТР (все с ЧО) (таблица 2). Среди пациентов с DLBCL, у которых было возможно проведение как PD-L1-ИГХ, так и ПЭГ, 4/17 из подтипа GCB (1 с ПО, 2 с ЧО, 1 с УЗ), 1/3 из подтипа ABC (ПЗ) и 1/3 из промежуточного подтипа (ПЗ) имели повышение уровня PD-L1.

[0081] При DLBCL повышенный уровень PD-L1 наблюдали чаще у пациентов с ответом по сравнению с пациентами без ответа, хотя в целом это не было статистически значимым (62,5% по сравнению с 18,8%, $p=0,06$); повышенный уровень PD-L1 также был в значительной степени связан с ПО (37,5% по сравнению с 0; $p=0,03$ [точный критерий Фишера]).

[0082] Тенденция к улучшению PFS наблюдалась у пациентов с DLBCL ($n=26$) (ФИГ. 2), а также у пациентов с подтипом GCB-DLBCL ($n=17$) (ФИГ. 3) с повышенным уровнем PD-L1 по сравнению с пациентами без повышения уровня экспрессии.

Таблица 2. Уровень экспрессии PD-L1 по ИГХ и типу опухоли*

	DLBCL			ФЛ	ТР
	Всего	ABC	GCB		
Уровень экспрессии PD-L1 по ИГХ повышен ($\geq 5\%$)	8	1	4	1	3
Уровень экспрессии PD-L1 по ИГХ не повышен ($< 5\%$)	18	2	13	24	12

* Число пациентов немного варьировалось между разными результатами в зависимости от рассматриваемого анализа.

Ответ по уровню PD-L1 и выживаемость у пациентов с ФЛ и ТР

[0083] Тенденцию к повышению PFS невозможно было оценить у пациентов с ФЛ, поскольку только у 1 пациента с ФЛ результаты ИГХ PD-L1 были положительными. При ТР 13/16 оцениваемых пациентов демонстрировали ответ, но только 3/15 пациентов с данными ИГХ имели повышенные уровни PD-L1; все пациенты с повышенным уровнем PD-L1 достигали ЧО. Все 3 пациента имели длительные PFS и ОБ и были живы в момент завершения сбора клинических данных, но невозможно было установить значимые корреляции из-за низкого объема выборки.

Выводы

[0084] В этом исследовании пациенты с DLBCL с повышенной экспрессией PD-L1 показали тенденцию к лучшему ответу и выживанию при лечении ибрутинибом и ниволумабом, хотя число пациентов было небольшим и значимость была достигнута только для ПО.

[0085] Профиль безопасности лечения ибрутинибом и ниволумабом был сопоставим с профилем безопасности монотерапии ибрутинибом, а общая частота ответа (ОЧО) составила 32,5% при фолликулярной лимфоме (ФЛ), 35,6% при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL) и 65,0% при трансформации Рихтера (ТР).

[0086] Из 27 пациентов с DLBCL, которые имели подходящие для оценки ПЭГ-данные и статус наличия/отсутствия ответа, ОЧО составляла 29,6%, но большая часть из них представляла собой подтип GCB (ОЧО 33,3%), при котором ОЧО на монотерапию

ибрутинибом, по предыдущим данным, составляла всего 5%. Число пациентов с подтипом ABC было слишком малым для достоверного анализа.

[0087] Клинический ответ у пациентов с ТР (у которых прошлые результаты монотерапии ибрутинибом или химиотерапии были неудовлетворительными) превышал ожидания: ОЧО составляла 65,0% у пациентов, прошедших скрининг и лечение, и 81,3% у пациентов с данными ПЭГ; хотя по результатам ИГХ только 3 пациента имели повышенный уровень PD-L1, все 3 имели устойчивый ЧО.

[0088] PD-1, как правило, помогает концентрировать фолликулярные Т-хелперы (Тфх) в зародышевом центре, ограничивая экспрессию CXCR3 на клетках Тфх. Результаты, приведенные в настоящем документе, свидетельствуют о том, что может существовать отдельная подгруппа пациентов с GCB-DLBCL, у которых заболевание преимущественно вызвано активностью клеток Тфх; у этих пациентов терапия антителами к PD-1, вероятно, уменьшит пролиферацию и созревание злокачественных В-лимфоцитов в зародышевом центре посредством ингибирования взаимодействий PD-L1/PD-1 между Тфх и В-лимфоцитами.

АНАЛИЗ ЭКЗОМА И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

[0089] Генетический анализ был выполнен с использованием архивных биоптатов, взятых у субъектов, получавших комбинацию ибрутиниба и ниволумаба. Данные экзоста получали по 72 образцам, залитых в парафин и фиксированным формалином, и использовали анализ методом секвенирования для выявления мутаций в интересующих генах и оценки нагрузки соматических мутаций. Корреляции пропорций иммунных клеток и вариантов генов оценивали по оцененным исследователем ответам в каждом гистологическом образце и по продолжающимся ответам у пациентов с DLBCL (выживаемость без прогрессирования [PFS] > 24 месяцев, n=7 по сравнению с пациентами без текущих ответов, n=20). Оценивали общую частоту ответа (ОЧО).

Пациенты с ответом по сравнению с пациентами без ответа

[0090] Данные по вариантам генов и ответу были доступны у 26 пациентов с DLBCL (10 пациентов с ответом на лечение (5 с ПО, 5 с ЧО), 16 пациентов без ответа), 16 пациентов с GCB DLBCL (6 пациентов с ответом (2 с ПО, 4 с ЧО), 10 пациентов без ответа), 26 пациентов с ФЛ (12 пациентов с ответом (3 с ПО, 9 с ЧО), 14 пациентов без ответа) и 17 пациентов с ТР (13 пациентов с ответом (2 с ПО, 11 с ЧО), 4 пациента без ответа). Результаты представлены в таблицах 3-16.

[0091] В приведенных ниже таблицах 3 и 4 представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с DLBCL с ответом или без ответа, причем значимость оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 3. Данные по ответу у пациентов с DLBCL по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа	Отношение шансов (95% ДИ)	P-значение*
<i>KLHL14</i>	3/10 (30,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,730, беск.)	0,046

<i>RNF213</i>	4/10 (40,0%)	1/16 (6,2%)	9,053 (0,711, 522,371)	0,055
<i>EBF1</i>	0/10 (0,0%)	4/16 (25,0%)	0,000 (0,000, 2,304)	0,136
<i>CAMTA1</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138
<i>DIDO1</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138
<i>GIGYF2</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138
<i>NACA</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138
<i>SELP</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138
<i>ZMYM4</i>	2/10 (20,0%)	0/16 (0,0%)	Беск. (0,311, беск.)	0,138

* Результаты оценки с помощью точного критерия Фишера

Таблица 4. Варианты генов у пациентов с DLBCL по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>CAMTA1</i>	ENST00000303635	C/T	gCg/gTg	A385V	Пациенты с ответом
<i>CAMTA1</i>	ENST00000303635	G/A	Gac/Aac	D486N	Пациенты с ответом
<i>DIDO1</i>	ENST00000266070	C/A	caG/caT	Q1539H	Пациенты с ответом
<i>DIDO1</i>	ENST00000266070	G/A	Cga/Tga	R1835*	Пациенты с ответом
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	G/A	Cgc/Tgc	R163C	Пациенты без ответа
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	T/C	gAa/gGa	E17G	Пациенты без ответа
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	A/G	Tgt/Cgt	C164R	Пациенты без ответа
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	A/T	aTg/aAg	M232K	Пациенты без ответа
<i>GIGYF2</i>	ENST00000421778	A/G	Atg/Gtg	M1V	Пациенты с ответом
<i>GIGYF2</i>	ENST00000452341	A/G	Aga/Gga	R851G	Пациенты с ответом
<i>KLHL14</i>	ENST00000583263	G/A	Cca/Tca	P20S	Пациенты с ответом
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/A	gaG/gaT	E140D	Пациенты с ответом
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	T/C	Aac/Gac	N124D	Пациенты с ответом
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/A	aaG/aaT	K187N	Пациенты с ответом

<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/T	cGc/cAc	R452H	Пациенты с ответом
<i>NACA</i>	ENST00000454682	G/C	Cag/Gag	Q55E	Пациенты с ответом
<i>NACA</i>	ENST00000454682	C/A	aGg/aTg	R502M	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L4751I	Пациенты с ответомы
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/A	cGt/cAt	R4252H	Пациенты с ответом
<i>SELP</i>	ENST00000263686	C/A	Gtg/Ttg	V758L	Пациенты с ответомы
<i>SELP</i>	ENST00000263686	G/A	tCg/tTg	S385L	Пациенты с ответом
<i>ZMYM4</i>	ENST00000314607	G/A	Gac/Aac	D1541N	Пациенты с ответом
<i>ZMYM4</i>	ENST00000314607	A/G	Act/Gct	T313A	Пациенты с ответом

* Приобретенный стоп-кодон.

[0092] В таблицах 5 и 6 ниже представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с DLBCL с ответом или без ответа.

Таблица 5. Данные по ответу у пациентов с DLBCL с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа
<i>RNF213</i>	4/10 (40,0%)	1/16 (6,2%)
<i>CSMD3</i>	3/10 (30,0%)	7/16 (43,8%)
<i>BCL2</i>	3/10 (30,0%)	6/16 (37,5%)
<i>NBPF1</i>	3/10 (30,0%)	4/16 (25,0%)
<i>LRP1B</i>	3/10 (30,0%)	1/16 (6,2%)
<i>TP53</i>	0/10 (0,0%)	3/16 (18,8%)
<i>TNFRSF14</i>	0/10 (0,0%)	3/16 (18,8%)
<i>ADAMTS20</i>	0/10 (0,0%)	3/16 (18,8%)
<i>AKAP9</i>	0/10 (0,0%)	3/16 (18,8%)
<i>SOCS1</i>	0/10 (0,0%)	3/16 (18,8%)
<i>MYD88</i>	0/10 (0,0%)	2/16 (12,5%)

<i>NFKB1B</i>	0/10 (0,0%)	2/16 (12,5%)
---------------	----------------	-----------------

Таблица 6. Варианты генов у пациентов с DLBCL с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G47A	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	tAc/tTc	Y28F	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	gCc/gAc	A131D	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A77V	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCc/aTc	T125I	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	gCc/gGc	A113G	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Aca/Gca	T7A	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D34N	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	Пациенты с ответом
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/A	Gtt/Ttt	V382F	Пациенты с ответом
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/G	Gtt/Ctt	V3667L	Пациенты с ответом
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	gCt/gAt	A1975D	Пациенты с ответом
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/C	cCa/cGa	P1475R	Пациенты с ответом
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	A/T	Ttt/Att	F1575I	Пациенты с ответом
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	A/T	taT/taA	Y4562*	Пациенты с ответом
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	T/C	gAa/gGa	E4125G	Пациенты с ответом
<i>MYD88</i>	ENST00000417037	G/A	aGc/aAc	S251N	Пациенты без ответа
<i>MYD88</i>	ENST00000495303	T/C	Tga/Cga	160R**	Пациенты без ответа
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	Пациенты с ответомы

<i>NFKBIB</i>	ENST00000313582	C/T	Cgg/Tgg	R339W	Пациенты без ответа
<i>NFKBIB</i>	ENST00000313582	C/T	cCg/cTg	P236L	Пациенты без ответа
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L4751I	Пациенты с ответом
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/A	cGt/cAt	R4252H	Пациенты с ответом
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	T/A	Tgc/Agc	C53S	Пациенты без ответа
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	G/A	tGc/tAc	C57Y	Пациенты без ответа
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	G/T	Gga/Tga	G5*	Пациенты без ответа
<i>TP53</i>	ENST00000269305	C/A	tGc/tTc	C135F	Пациенты без ответа
<i>TP53</i>	ENST00000269305	C/T	cGt/cAt	R273H	Пациенты без ответа
<i>TP53</i>	ENST00000269305	A/T	Ttt/Att	F134I	Пациенты без ответа
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	C/T	cGc/cAc	R132H	Пациенты без ответа
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	C/A	gGa/gTa	G1836V	Пациенты без ответа
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	G/C	aaC/aaG	N1733K	Пациенты без ответа
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	T/G	aaA/aaC	K1684N	Пациенты без ответа
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	A/C	Agt/Cgt	S2451R	Пациенты без ответа
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	A/C	gAg/gCg	E775A	Пациенты без ответа
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	G/A	aGc/aAc	S2789N	Пациенты без ответа
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	G/A	Ccc/Tcc	P97S	Пациенты без ответа
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	G/C	agC/agG	S143R	Пациенты без ответа
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	T/A	aAc/aTc	N5I	Пациенты без ответа
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	C/G	aGc/aCc	S116T	Пациенты без ответа
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	C/A	Gca/Tca	A3S	Пациенты без ответа

* Приобретенный стоп-кодон; ** утраченный стоп-кодон.

[0093] Пациенты с ответом по сравнению с пациентами без ответа. Среди пациентов с DLBCL наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов с ответом, включали *KLHL14* ($n=3$), *RNF213* ($n=4$), *CSMD3* ($n=3$), *BCL2* ($n=3$), *NBPF1* ($n=3$), и *LRP1B* ($n=3$). И наоборот, наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов без ответа, включали *TP53* ($n=3$), *EBF1* ($n=4$), *ADAMTS20* ($n=3$), *AKAP9* ($n=3$) и *SOC31* ($n=3$), а также гены на пути В-клеточных рецепторов *TNFRSF14* ($n=3$), *MYD88* ($n=2$) и *NFKB1B* ($n=2$). Наибольшие различия в частоте встречаемости вариантов генов между пациентами с ответом и без ответа наблюдались при мутациях в гене *KLHL14* (3/10 (30,0%) в сравнении с 0/16; отношение шансов (ОШ) (95% доверительный интервал (ДИ)) беск. [0,730 - беск.]; $P=0,046$) и мутациях в гене *RNF213* (4/10 (40,0%) в сравнении с 1/16 (6,2%); ОШ (95% ДИ) 9,053 (0,711-522,371); $P=0,055$). Таким образом, среди пациентов с DLBCL пациенты с мутациями в генах *RNF213* и *KLHL14* с большей вероятностью будут демонстрировать ответ на ибрутиниб+ниволумаб.

[0094] В приведенных ниже таблицах 7 и 8 представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с ФЛ с ответом или без ответа, причем значимость оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 7. Данные по ответу у пациентов с ФЛ по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа	Отношение шансов (95% ДИ)	Р-значение*
<i>BCL2</i>	9/12 (75,0%)	4/14 (28,6%)	6,847 (1,019, 62,695)	0,047
<i>CHTA</i>	3/12 (25,0%)	0/14 (0,0%)	Беск. (0,515, беск.)	0,085
<i>FES</i>	3/12 (25,0%)	0/14 (0,0%)	Беск. (0,515, беск.)	0,085
<i>NCOA2</i>	3/12 (25,0%)	0/14 (0,0%)	Беск. (0,515, беск.)	0,085
<i>TPR</i>	3/12 (25,0%)	0/14 (0,0%)	Беск. (0,515, беск.)	0,085
<i>NBPF1</i>	0/12 (0,0%)	4/14 (28,6%)	0,000 (0,000, 1,615)	0,1

* Результаты оценки с помощью точного критерия Фишера

Таблица 8. Варианты генов у пациентов с ФЛ по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	aGt/aAt	S203N	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Agc/Ggc	S87G	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTg/gCg	V159A	Пациенты с ответом

<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cca/Tca	P59S	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A2T	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A85T	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	cGc/cAc	R129H	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	Gct/Cct	A4P	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	cAg/cTg	Q190L	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	cCa/cTa	P59L	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A60V	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccg/Tcg	P46S	Пациенты с ответом
<i>CHTA</i>	ENST00000324288	C/T	Cca/Tca	P292S	Пациенты с ответом
<i>CHTA</i>	ENST00000324288	C/T	Ccc/Tcc	P16S	Пациенты с ответом
<i>CHTA</i>	ENST00000324288	C/A	Cct/Act	P952T	Пациенты с ответом
<i>FES</i>	ENST00000328850	G/A	cGg/cAg	R246Q	Пациенты с ответом
<i>FES</i>	ENST00000328850	A/T	Atc/Ttc	I431F	Пациенты с ответом
<i>FES</i>	ENST00000328850	C/T	Cgg/Tgg	R191W	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Пациенты без ответа
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	G/C	cCt/cGt	P673R	Пациенты с ответом
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	atA/atG	I427M	Пациенты с ответом
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	Agt/Ggt	S420G	Пациенты с ответом
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	aAc/aGc	N401S	Пациенты с ответом
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	Acg/Gcg	T390A	Пациенты с ответом
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	C/A	aGt/aTt	S698I	Пациенты с ответом
<i>TPR</i>	ENST00000367478	G/C	Cag/Gag	Q2287E	Пациенты с ответом
<i>TPR</i>	ENST00000367478	T/C	aAa/aGa	K315R	Пациенты с ответом

TPR	ENST00000367478	G/C	caC/caG	H2029Q	Пациенты с ответом
TPR	ENST00000367478	T/G	Aat/Cat	N2028H	Пациенты с ответом
TPR	ENST00000367478	C/T	Ggt/Agt	G2027S	Пациенты с ответом
TPR	ENST00000367478	C/G	gGt/gCt	G2025A	Пациенты с ответом
TPR	ENST00000367478	C/G	aGt/aCt	S1042T	Пациенты с ответом

[0095] В таблицах 9 и 10 ниже представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с ФЛ с ответом или без ответа.

Таблица 9. Данные по ответу у пациентов с ФЛ с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	9/12 (75,0%)	4/14 (28,6%)
<i>CREBBP</i>	7/12 (58,3%)	9/14 (64,3%)
<i>EZH2</i>	1/12 (8,3%)	4/14 (28,6%)
<i>KMT2D</i>	6/12 (50,0%)	5/14 (35,7%)
<i>MUC17</i>	4/12 (33,3%)	3/14 (21,4%)
<i>NBPF1</i>	0/12 (0,0%)	4/14 (28,6%)
<i>STAT6</i>	1/12 (8,3%)	4/14 (28,6%)

Таблица 10. Варианты генов у пациентов с ФЛ с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G36A	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Ctg/Gtg	L119V	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	aGt/aAt	S203N	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Agc/Ggc	S87G	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTg/gCg	V159A	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cca/Tca	P59S	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A2T	Пациенты с ответом

<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A85T	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Ggt/Agt	G197S	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	aGa/aCa	R6T	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	aGt/aCt	S203T	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Acc/Gcc	T187A	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Cca/Gca	P59A	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	cGc/cAc	R129H	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	aAg/aGg	K239R	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D191N	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Cag/Gag	Q52E	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCa/aTa	T7I	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	Пациенты без ответа
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	Gct/Cct	A4P	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	cAg/cTg	Q190L	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	cCa/cTa	P59L	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A60V	Пациенты с ответом
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccg/Tcg	P46S	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/C	Cgc/Ggc	R1664G	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cga/Tga	R1498*	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cag/Tag	Q540*	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	Aaa/Taa	K1060*	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	gAt/gTt	D1543V	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	cCt/cTt	P1053L	Пациенты без ответа

<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/G	cTg/cCg	L1499P	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/G	caG/caC	Q1259H	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/A	cGc/cTc	R1446L	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cga/Tga	R1341*	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	Tac/Gac	Y1450D	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/T	tgT/tgA	C398*	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/T	Tac/Aac	Y1503N	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/T	tgC/tgA	C1408*	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	gAt/gTt	D1521V	Пациенты без ответа
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/G	cGg/cCg	R2151P	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Caa/Taa	Q249*	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/T	Ggc/Agc	G52S	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/C	Acc/Gcc	T514A	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/G	cAa/cCa	Q513P	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/C	Aca/Gca	T462A	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	Tac/Gac	Y1503D	Пациенты с ответом
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	cCt/cTt	P1053L	Пациенты с ответом
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	A/C	Ttt/Gtt	F670V	Пациенты без ответа
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	A/T	Tac/Aac	Y646N	Пациенты без ответа
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	G/A	gCa/gTa	A692V	Пациенты без ответа
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	T/A	tAc/tTc	Y646F	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/T	tTa/tAa	L957*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3720*	Пациенты с ответомы
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q2004*	Пациенты с ответомы
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q1703*	Пациенты с ответом

<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2771*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/T	tTa/tAa	L3897*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/T	taC/taA	Y1771*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/C	tCa/tGa	S2312*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q4590*	Пациенты без ответа
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q764*	Пациенты с ответом
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q928*	Пациенты с ответом
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	gaG/gaT	E1649D	Пациенты с ответом
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/C	Ttg/Gtg	L1599V	Пациенты с ответом
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q2796*	Пациенты без ответа
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	A/C	Acc/Ccc	T1447P	Пациенты с ответом
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	C/G	aCt/aGt	T2258S	Пациенты с ответом
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	G/C	aGt/aCt	S546T	Пациенты с ответом
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	C/G	cCc/cGc	P4014R	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Пациенты без ответа
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/A	Gac/Tac	D419Y	Пациенты без ответа
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	T/C	gAc/gGc	D419G	Пациенты без ответа
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/T	Gac/Aac	D419N	Пациенты без ответа
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/G	Gat/Cat	D519H	Пациенты без ответа

* Приобретенный стоп-кодон.

[0096] Пациенты с ответом по сравнению с пациентами без ответа. Среди пациентов с ФЛ наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов с ответом, включали *BCL2* ($n=9$), *CREBBP* ($n=7$), *KMT2D* ($n=6$), *MUC17* ($n=4$), *CIITA* ($n=3$), *FES* ($n=3$), *NCOA2* ($n=3$) и *TPR* ($n=3$). Наиболее частыми вариантами генов, наблюдаемыми у пациентов без ответа, были *CREBBP* ($n=9$), *KMT2D* ($n=5$), *BCL2* ($n=4$), *STAT6* ($n=4$), *NBPF1* ($n=4$) и *EZH2* ($n=4$). Разница в частоте встречаемости вариантов генов между пациентами с ответом и без ответа была значимой в отношении гена *BCL2* (9/12 (75%) по сравнению с 4/14 (28,6%); ОШ (95% ДИ) 6,847 (1,019-62,695); $P=0,047$).

[0097] В приведенных ниже таблицах 11 и 12 представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с ТР с ответом или без ответа, причем значимость оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Таблица 11. Данные по ответу у пациентов с ТР по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа	Отношение шансов (95% ДИ)	P-значение*
<i>ROS1</i>	0/13 (0,0%)	2/4 (50,0%)	0,000 (0,000, 1,431)	0,044
<i>IGLL5</i>	1/13 (7,7%)	2/4 (50,0%)	0,104 (0,001, 2,790)	0,121
<i>PASK</i>	1/13 (7,7%)	2/4 (50,0%)	0,104 (0,001, 2,790)	0,121

* Результаты оценки с помощью точного критерия Фишера

Таблица 12. Варианты генов у пациентов с ТР по генам, выбранным на основании результатов оценки с помощью точного критерия Фишера

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/T	Ccc/Tcc	P75S	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	G/A	Gtt/Att	V56I	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	T/A	gTg/gAg	V8E	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	Cct/Act	P93T	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	G/A	Gag/Aag	E15K	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	Ctg/Atg	L39M	Пациенты без ответа
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	gCc/gAc	A32D	Пациенты без ответа
<i>PASK</i>	ENST00000358649	C/T	tgG/tgA	W621*	Пациенты без ответа
<i>PASK</i>	ENST00000358649	G/C	Cca/Gca	P779A	Пациенты без ответа
<i>ROS1</i>	ENST00000368508	G/C	Ctt/Gtt	L138V	Пациенты без ответа
<i>ROS1</i>	ENST00000368508	G/T	cCa/cAa	P1614Q	Пациенты без ответа

* Приобретенный стоп-кодон.

[0098] В таблицах 13 и 14 ниже представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с ТР с ответом или без ответа.

Таблица 13. Данные по ответу у пациентов с ТР с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа
-----	--------------------	---------------------

<i>KLHL6</i>	3/13 (23,1%)	0/4 (0,0%)
<i>SETX</i>	3/13 (23,1%)	0/4 (0,0%)
<i>SF3B1</i>	3/13 (23,1%)	0/4 (0,0%)
<i>IRF2BP2</i>	3/13 (23,1%)	1/4 (25,0%)
<i>NBPF1</i>	3/13 (23,1%)	1/4 (25,0%)

Таблица 14. Варианты генов у пациентов с ТР с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	Ccg/Tcg	P150S	Пациенты с ответом
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	gCc/gTc	A214V	Пациенты с ответом
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	Ctc/Ttc	L86F	Пациенты с ответом
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	aTg/aCg	M67T	Пациенты с ответом
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	cTg/cCg	L65P	Пациенты с ответом
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	aTg/aCg	M157T	Пациенты с ответом
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	G/C	Ctt/Gtt	L90V	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Пациенты с ответом
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	C/T	cGt/cAt	R938H	Пациенты с ответом
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/C	atC/atG	I787M	Пациенты с ответом
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/A	aCc/aTc	T246I	Пациенты с ответом
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/C	gCa/gGa	A1491G	Пациенты с ответом
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	T/C	tAt/tGt	Y765C	Пациенты с ответом
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	G/A	aCt/aTt	T663I	Пациенты с ответом
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	C/A	Gtt/Ttt	V701F	Пациенты с ответом

[0099] Пациенты с ответом по сравнению с пациентами без ответа. Среди пациентов с ФЛ наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов с ответом, включали *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* и *SF3B1* (по каждому $n=3$), в то время как наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов без ответа, включали *ROS1*, *IGLL5* и *PASK* (по каждому $n=2$). Разница в частоте встречаемости вариантов генов между

пациентами с ответом и без ответа была значимой в отношении гена *ROS1* (0/13 по сравнению с 2/4 (50%); ОШ (95% ДИ) 0,000 (0,000-1,431); $P=0,044$).

[0100] В таблицах 15 и 16 ниже представлены частоты мутаций и специфические мутации генов, которые чаще мутировали у пациентов с GCB-DLBCL с ответом или без ответа.

Таблица 15. Данные по ответу у пациентов с GCB-DLBCL с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Пациенты с ответом	Пациенты без ответа
CSMD3	0/6 (0,0%)	5/10 (50,0%)
BCL2	1/6 (16,7%)	6/10 (60,0%)
KMT2D	1/6 (16,7%)	6/10 (60,0%)
CREBBP	0/6 (0,0%)	4/10 (40,0%)
EBF1	0/6 (0,0%)	4/10 (40,0%)
SGK1	0/6 (0,0%)	4/10 (40,0%)
RNF213	2/6 (33,3%)	1/10 (10,0%)
NBPF1	2/6 (33,3%)	1/10 (10,0%)

Таблица 16. Варианты генов у пациентов с GCB-DLBCL с ответом или без ответа по генам, выбранным на основании высокой частоты вариантов

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменение кодона	Изменение аминокислоты	Группа по ответу
BCL2	ENST00000333681	A/G	gTc/gCc	V156A	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	G/C	aCa/aGa	T7R	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D31N	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	T/C	Atc/Gtc	I48V	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	C/T	Gag/Aag	E165K	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	T/C	aAc/aGc	N143S	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000589955	G/A	gCa/gTa	A198V	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	G/C	aaC/aaG	N163K	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	T/G	gAg/gCg	E179A	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	Пациенты без ответа
BCL2	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	Пациенты без ответа
CREBBP	ENST00000262367	A/C	tTt/tGt	F1185C	Пациенты без ответа

CREBBP	ENST00000262367	A/C	cTt/cGt	L1181R	Пациенты без ответа
CREBBP	ENST00000262367	G/C	cCt/cGt	P227R	Пациенты без ответа
CSMD3	ENST00000297405	A/T	tTg/tAg	L3207*	Пациенты без ответа
CSMD3	ENST00000297405	A/G	aTg/aCg	M2445T	Пациенты без ответа
CSMD3	ENST00000297405	C/A	Ggg/Tgg	G2318W	Пациенты без ответа
CSMD3	ENST00000297405	G/T	aCa/aAa	T604K	Пациенты без ответа
EBF1	ENST00000313708	G/A	Cgc/Tgc	R163C	Пациенты без ответа
EBF1	ENST00000313708	T/C	gAa/gGa	E17G	Пациенты без ответа
EBF1	ENST00000313708	A/G	Tgt/Cgt	C164R	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2099*	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	T/C	gAt/gGt	D5462G	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3265*	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R755L	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	G/A	gCc/gTc	A5212V	Пациенты без ответа
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q4322*	Пациенты без ответа
NBPF1	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	Пациенты с ответом
NBPF1	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Пациенты с ответом
NBPF1	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	Пациенты с ответом
RNF213	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	Пациенты с ответом
RNF213	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	Пациенты с ответом
SGK1	ENST00000237305	T/G	Atc/Ctc	I25L	Пациенты без ответа
SGK1	ENST00000367858	C/A	aGg/aTg	R127M	Пациенты без ответа
SGK1	ENST00000367857	G/A	Ccg/Tcg	P3S	Пациенты без ответа

[0101] Пациенты с ответом по сравнению с пациентами без ответа. Среди пациентов с GCB-DLBCL наиболее частые варианты генов, наблюдаемые у пациентов с ответом ($n=6$), включали *RNF213* ($n=2$) и *NBPF1* ($n=2$). У пациентов без ответа ($n=10$) они включали *KMT2D* ($n=6$), *BCL2* ($n=6$), *CSMD3* ($n=5$), *CREBBP* ($n=4$), *EBF1* ($n=4$) и *SGK1*

($n=4$). Значимых различий в частоте вариантов генов между пациентами с подтипом GCB с ответом и без ответа не было (данные не показаны).

[0102] *Нагрузка соматических мутаций.* Среди общего числа соматических мутаций между пациентами с DLBCL, ФЛ или TP с ответом и без ответа не наблюдалось значительных различий, но среди пациентов с GCB-DLBCL число пациентов с ответом было значительно ниже, чем число пациентов без ответа ($P=0,003$) (данные не показаны). Количество вариантов соматической мутации было значительно ниже у пациентов с DLBCL и PFS, продолжающейся > 24 месяцев, в сравнении с пациентами с более короткой PFS ($P=0,0288$) (данные не показаны).

Выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), продолжающаяся в течение более чем (>) 24 месяцев

[0103] Проводили анализ у пациентов с DLBCL с PFS, продолжающейся > 24 месяцев, в сравнении с пациентами с более короткой PFS. Результаты представлены в таблицах 17 и 18 ниже.

Таблица 17. Данные по частоте мутаций PFS24 у пациентов с DLBCL в генах, выбранных на основании наличия высокой частоты вариантов либо в выборке пациентов с PFS, продолжающейся в течение > 24 месяцев, либо в выборке пациентов с более короткой PFS

Ген	PFS 24 мес.	Нет
<i>BCL2</i>	3/7 (42,9%)	6/20 (30,0%)
<i>CSMD3</i>	2/7 (28,6%)	8/20 (40,0%)
<i>NBPF1</i>	3/7 (42,9%)	4/20 (20,0%)
<i>KMT2D</i>	1/7 (14,3%)	8/20 (40,0%)
<i>RNF213</i>	3/7 (42,9%)	2/20 (10,0%)
<i>CREBBP</i>	0/7 (0,0%)	6/20 (30,0%)

Таблица 18. Варианты генов у пациентов с DLBCL по генам, выбранным на основании наличия высокой частоты вариантов либо в выборке пациентов с PFS, продолжающейся в течение > 24 месяцев, либо в выборке пациентов с более короткой PFS

Ген	Идентификатор транскрипта	Аллель	Изменени е кодона	Изменение аминокислот ы	Группа «PFS 24 мес.»
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	aaC/aaA	N163K	Нет
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTc/gCc	V156A	Нет
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	aCa/aGa	T7R	Нет
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	PFS 24 мес.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCc/aTc	T125I	PFS 24 мес.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	PFS 24 мес.

<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	gCc/gGc	A113G	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D34N	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Aca/Gca	T7A	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	gCc/gAc	A131D	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A77V	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G47A	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	tAc/tTc	Y28F	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Atc/Gtc	I48V	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D31N	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gag/Aag	E165K	PFS 24 mec.
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gct/Act	A76T	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	G/A	gCa/gTa	A198V	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/G	gAg/gCg	E179A	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	aaC/aaG	N163K	Her
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	aAc/aGc	N143S	Her
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	tTt/tGt	F1185C	Her
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	cTt/cGt	L1181R	Her
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/T	Caa/Aaa	Q1491K	Her
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/C	cCt/cGt	P227R	Her
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	Aaa/Taa	K1060*	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/G	Gtt/Ctt	V3667L	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/A	Gtt/Ttt	V382F	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	Cac/Aac	H350N	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	A/T	tTg/tAg	L3207*	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	A/G	aTg/aCg	M2445T	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/T	gGc/gAc	G609D	Her
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	aCa/aAa	T604K	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	T/C	gAt/gGt	D5462G	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2099*	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3265*	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R755L	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R1388L	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	gCc/gTc	A5212V	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/T	Ggg/Agg	G5295R	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q2004*	Her
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q4322*	Her
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	PFS 24 mec.
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	PFS 24 mec.
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	C/A	Gaa/Taa	E688*	PFS 24 mec.
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	PFS 24 mec.
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L4751I	PFS 24 mec.

<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	PFS 24 мес.
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	PFS 24 мес.

* Приобретенный стоп-кодон; ** утраченный стоп-кодон.

[0104] *PFS, продолжающаяся > 24 месяцев, в сравнении с более короткой PFS у пациентов с DLBCL.* Среди пациентов с DLBCL наиболее частые мутации были в генах *RNF213*, *NBPTF1* и *BCL2* у пациентов с PFS > 24 месяцев (по 3/7 [42,9%] каждый) и *KMT2D* (8/20 [40,0%]) и *CSMD3* (8/20 [40,0%]) у пациентов с более короткой PFS. Нагрузка соматических мутаций была ниже у пациентов с ответом по сравнению с пациентами без ответа, особенно у пациентов с DLBCL с фенотипом В-лимфоцитов зародышевого центра, и у пациентов с PFS > 24 месяцев по сравнению с пациентами с DLBCL и более короткой PFS.

[0105] Вышеописанный анализ выявил вариации генов у пациентов с DLBCL, ФЛ и ТР, ассоциированные с ответом или устойчивой PFS при комбинированной терапии ибрутинибом и ниволумабом. Хотя ибрутиниб ингибирует пути, зависимые от тирозинкиназы Брутона, были идентифицированы альтернативные варианты путей генов, которые могут повлиять на результаты лечения. Инфильтрация иммунных клеток в микросреду относится к дифференциальному лечебному ответу на эту иммунную комбинацию и зависит от гистологических результатов.

Мутации *TP53* на исходном уровне и молекулярная ремиссия по прогностическим биомаркерам пользы лечения ибрутинибом при рецидивирующей/рефрактерной DLBCL

[0106] Мутации *TP53* на исходном уровне и снижение нагрузки цодНК порядка 2-log_{10} после 2 курсов химиотерапии (молекулярная ремиссия, МР) являются прогностическими биомаркерами при не подвергавшейся лечению диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL). Их прогностическая ценность в условиях рецидивирующей DLBCL, подвергнутой лечению таргетными препаратами, до сих пор плохо понятна. Исследование LYM1002 является проспективным исследованием фазы I/IIa, направленным на исследование безопасности и активности комбинации ибрутиниба плюс ниволумаба при рецидивирующих/рефрактерных В-клеточных злокачественных новообразованиях. В данном случае прогностическое влияние мутаций на исходном уровне и МР при DLBCL, подвергнутой лечению ибрутинибом плюс ниволумабом в рамках исследования LYM1002, было исследовано с использованием цодНК.

Способы

[0107] Критерием включения в это вспомогательное биологическое исследование было наличие крови, собранной на исходном уровне и на этапе С3D1. Также в анализ включали кровь, взятую во время прогрессирования/окончания лечения заболевания. Последовательность CAPR применяли для генотипирования цодНК и количественного определения цодНК. Чувствительность анализа составляла 0,3%.

Результаты

[0108] Из 37 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной DLBCL, участвовавших в исследовании LYM1002, 27 соответствовали критериям включения. В соответствии с

относительной представленностью пациентов с GCB-DLBCL в исследуемой когорте (GCB 78% по сравнению с ABC 5% по сравнению с промежуточным уровнем 17%) гены, в которых неоднократно появляются несинонимичные соматические мутации у > 10% пациентов, включали *HIST1H1E*, *KMT2D*, *MEF2B*, *TP53*, *BCL2*, *BTG1*, *EP300*, *ZNF292*, *MGA*, *HIST1H1C*, *XPO1*, *BTG1*, *CARD11*, *CREBBP*, *EZH2*, *PIM1*, *CIITA*, *DDX3X*, *MYC*, *TNFRSF14*. После учета генов, мутировавших в > 10% случаев, только мутация в гене *TP53* значимо ассоциировалась с более низкой выживаемостью без прогрессирования заболевания (12-месячная PFS - 0% в случаях с мутацией *TP53*, 12-месячная PFS - 53,6% в случаях с наличием гена *TP53* дикого типа; $P=0,002$) (ФИГ. 4А). Снижение нагрузки цодНК порядка 2-log_{10} после 2 курсов ибрутиниба плюс ниволумаба (МР) было связано с более продолжительной PFS (12-месячная PFS - 66,7% по сравнению с 21,4%; $p=0,05$) (ФИГ. 4В). Подгруппа рецидивирующей/рефрактерной DLBCL, характеризующаяся *TP53* дикого типа на исходном уровне и МР через 2 курса ибрутиниба плюс ниволумаба (19% случаев), показала многообещающую длительную ремиссию (12-месячная PFS: 80%; $p=0,06$) (ФИГ. 4С). Среди 10 пациентов, имеющих цодНК, собранную при прогрессировании, ограниченная доля (2 случая; 20%) приобрела мутации в сигнальных генах В-клеточного рецептора, включая *BTK* и *PLCG2* у одного пациента и *FOXO1* у другого пациента. Мутации в гене *TP53*, наблюдаемые в образцах цодНК у субъектов с DLBCL, представлены в таблице 19.

[0109] Среди 20 пациентов с DLBCL, трансформированной из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) (также известного как синдром Рихтера), набранных в исследование LYM1002, 14 соответствовали критериям включения. Гены, неоднократно пораженные несинонимичными соматическими мутациями у > 10% пациентов, включали *TP53*, *NOTCH1*, *HIST1H1E*, *EGR2*, *SF3B1*, *ATM*, *ASXL1*, *CHEK2*, *MGA*, *NRAS*. У пациентов с вариантом DLBCL *de novo* мутации в гене *TP53* на исходном уровне не оказывали существенного влияния на PFS при синдроме Рихтера, который лечили ибрутинибом плюс ниволумабом (ФИГ. 4D), что согласуется с тем, что ибрутиниб позволяет преодолевать, по меньшей мере частично, отрицательное влияние *TP53*-аномалий при ХЛЛ. Кроме того, в соответствии с тем, что ибрутиниб не устраняет минимальное остаточное заболевание при ХЛЛ, только один пациент с синдромом Рихтера достиг МР после 2 курсов терапии (ФИГ. 4Е).

Выводы

[0110] Мутации в гене *TP53* на исходном уровне и МР после 2 курсов являются прогностическими биомаркерами пользы лечения ибрутинибом при рецидивирующей/рефрактерной DLBCL, но не при синдроме Рихтера.

Таблица 19. Мутации в гене *TP53*, наблюдаемые в образцах цоДНК у субъектов с DLBCL

Образец	Цикл	Хром.	Положение	Исх.	Вар.	Экзон	Тип	С.	Т.	Частота вариантных аллелей
ES10002004	C1D1	chr17	7577120	C	T	EX8	миссенс	с.818G>A	p.R273H	12,37%
ES10002004	C1D1	chr17	7577556	C	T	EX7	миссенс	с.725G>A	p.C242Y	12,24%
ES10002004	C3D1	chr17	7577120	C	T	EX8	миссенс	с.818G>A	p.R273H	4,76%
ES10002004	C3D1	chr17	7577556	C	T	EX7	миссенс	с.725G>A	p.C242Y	4,43%
ES10002004	EOT	chr17	7577120	C	T	EX8	миссенс	с.818G>A	p.R273H	7,15%
ES10002004	EOT	chr17	7577556	C	T	EX7	миссенс	с.725G>A	p.C242Y	4,61%
ES10003002	C1D1	chr17	7577539	G	A	EX7	миссенс	с.742C>T	p.R248W	0,74%
ES10003002	C1D1	chr17	7577575	A	G	EX7	миссенс	с.706T>C	p.Y236H	1,23%
ES10003002	C1D1	chr17	7577100	T	C	EX8	миссенс	с.838A>G	p.R280G	2,11%
ES10003002	C3D1	chr17	7577539	G	A	EX7	миссенс	с.742C>T	p.R248W	2,46%
ES10003002	C3D1	chr17	7577575	A	G	EX7	миссенс	с.706T>C	p.Y236H	3,59%
ES10003002	C3D1	chr17	7577100	T	C	EX8	миссенс	с.838A>G	p.R280G	1,62%
ES10003002	EOT	chr17	7577100	T	C	EX8	миссенс	с.838A>G	p.R280G	13,03%
ES10003002	EOT	chr17	7577539	G	A	EX7	миссенс	с.742C>T	p.R248W	4,05%
ES10003002	EOT	chr17	7577575	A	G	EX7	миссенс	с.706T>C	p.Y236H	2,96%
IL10001005	C1D1	chr17	7577498	C	A	EX7	донор сплайсинга	с.782+1G>T		1,31%
IL10001005	C3D1	chr17	7577498	C	A	EX7	донор сплайсинга	с.782+1G>T		4,96%
IL10001009	C1D1	chr17	7578406	C	T	EX5	миссенс	с.524G>A	p.R175H	10,02%
IL10001009	C3D1	chr17	7578406	C	T	EX5	миссенс	с.524G>A	p.R175H	3,73%
IL10001009	EOT	chr17	7578406	C	T	EX5	миссенс	с.524G>A	p.R175H	4,89%
IL10002008	C1D1	chr17	7577538	C	A	EX7	миссенс	с.743G>T	p.R248L	28,13%
IL10002008	C3D1	chr17	7577538	C	A	EX7	миссенс	с.743G>T	p.R248L	14,06%
IL10002008	EOT	chr17	7577538	C	A	EX7	миссенс	с.743G>T	p.R248L	6,30%
TR10001007	C1D1	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	сдвиг рамки считывания	с.376-2_378Del5		34,86%

TR10001007	C3D1	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	сдвиг рамки считывания	c.376-2_378Del5		2,27%
TR10001007	EOT	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	сдвиг рамки считывания	c.376-2_378Del5		10,18%
US10001009	C1D1	chr17	7577093	C	T	EX8	миссенс	c.845G>A	p.R282Q	47,37%
US10001009	EOT	chr17	7577093	C	T	EX8	миссенс	c.845G>A	p.R282Q	16,06%

[0111] Специалистам в данной области техники будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемые пункты формулы изобретения включают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют истинной сущности и объему настоящего изобретения.

[0112] Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0113] Следующий список вариантов осуществления предназначен для дополнения, а не замены или аннулирования предшествующих описаний.

Вариант осуществления 1. Способ лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, содержащий этапы, на которых:

субъекту вводят терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBP1F1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBP1F1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBP1F1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBP1F1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, в котором у субъекта имеется одна или более мутаций в генах *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16.

Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 5, в котором у субъекта имеется одна или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Вариант осуществления 8. Способ лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, содержащий этапы, на которых:

субъекту вводят терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC31*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*,

SOCS1, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

Вариант осуществления 10. Способ по варианту осуществления 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, в котором у субъекта не имеется одной или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

Вариант осуществления 14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 содержит 560 мг ибрутиниба и 3 мг/кг антител к PD-1.

Вариант осуществления 15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором антитела к PD-1 вводят внутривенно, а ибрутиниб дают перорально.

Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, где антитела к PD-1 вводят в рамках 14-дневного цикла, а ибрутиниб дают один раз в день.

Вариант осуществления 17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

Вариант осуществления 18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором лечение приводит к полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) у субъекта.

Вариант осуществления 19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, в котором субъект:

- a) имеет DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ/МЛЛ));
- b) проходил ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;
- c) демонстрировал общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;
- d) демонстрирует измеряемые проявления болезни; и

е) ранее не проходил лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

Вариант осуществления 20. Способ прогнозирования вероятности наличия восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, в котором:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 21, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 24, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 27. Способ прогнозирования вероятности невосприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, в котором:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC31*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит

в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 31, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 20-32, в котором субъект:

- a) имеет DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ/МЛЛ));
- b) проходил ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;
- c) демонстрировал общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;
- d) демонстрирует измеряемые проявления болезни; и
- e) ранее не проходил лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 20-33, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточного злокачественного новообразования, если у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, которые указывают на восприимчивость к комбинированной терапии и/или

отсутствует одна или более мутаций в генах, которые свидетельствуют о невосприимчивости к комбинированной терапии.

Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, в котором терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 содержит 560 мг ибрутиниба и 3 мг/кг антител к PD-1.

Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 34 или 35, в котором антитела к PD-1 вводят внутривенно, а ибрутиниб дают перорально.

Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, где антитела к PD-1 вводят в рамках 14-дневного цикла, а ибрутиниб дают один раз в день.

Вариант осуществления 38. Способ по любому из вариантов осуществления 34-37, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 34-38, в котором лечение приводит к полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) у субъекта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, содержащий этапы, на которых:

субъекту вводят терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому с фенотипом В-лимфоцитов зародышевого центра (GCB-DLBCL), и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой фолликулярную лимфому (ФЛ), и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой трансформацию Рихтера (ТР), и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

2. Способ по п. 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

3. Способ по п. 2, в котором у субъекта имеется одна или более мутаций в генах *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

4. Способ по п. 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16.

5. Способ по п. 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

6. Способ по п. 5, в котором у субъекта имеется одна или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

7. Способ по п. 1, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

8. Способ лечения В-клеточного злокачественного новообразования у субъекта, содержащий этапы, на которых:

субъекту вводят терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточных злокачественных новообразований, причем:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

9. Способ по п. 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6.

10. Способ по п. 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16.

11. Способ по п. 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10.

12. Способ по п. 8, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой TP и у субъекта не имеется одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

13. Способ по п. 12, в котором у субъекта не имеется одной или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 содержит 560 мг ибрутиниба и 3 мг/кг антител к PD-1.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антитела к PD-1 вводят внутривенно, а ибрутиниб дают перорально.

16. Способ по п. 15, где антитела к PD-1 вводят в рамках 14-суточного цикла, а ибрутиниб дают один раз в день.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором лечение приводит к полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) у субъекта.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором субъект:

а) имеет DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ/МЛЛ));

б) проходил ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;

с) демонстрировал общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;

д) демонстрирует измеряемые проявления болезни; и

е) ранее не проходил лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

20. Способ прогнозирования вероятности наличия восприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, в котором:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

б) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

с) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

д) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

21. Способ по п. 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

22. Способ по п. 21, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах *KLHL14*, *RNF213* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

23. Способ по п. 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *RNF213*, *NBPF1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

24. Способ по п. 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

25. Способ по п. 24, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *BCL2*, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

26. Способ по п. 20, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на восприимчивость к комбинированной терапии.

27. Способ прогнозирования вероятности невосприимчивости к комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 у субъекта, имеющего В-клеточные злокачественные новообразования, в котором:

а) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC31*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6;

b) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16;

c) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10; или

d) В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14;

причем одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

28. Способ по п. 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 4 или 6 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

29. Способ по п. 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой GCB-DLBCL, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 16 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

30. Способ по п. 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ФЛ, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 8 или 10 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

31. Способ по п. 27, в котором В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой ТР, а способ состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в генах, выбранных из *ROS1*, *IGLL5*, *PASK* или их комбинации, причем одна или более мутаций перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

32. Способ по п. 31, который состоит в анализе образца, взятого у субъекта, на наличие одной или более мутаций в гене *ROS1*, причем одна или более мутаций

перечислены в таблице 12 или 14 и одна или более мутаций в генах указывают на невосприимчивость к комбинированной терапии.

33. Способ по любому из пп. 20-32, в котором субъект:

- а) имеет DLBCL, ФЛ или ТР (трансформация только из хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (ХЛЛ/МЛЛ));
- б) проходил ≥ 1 предшествующего вида лечения (≥ 2 предшествующих видов лечения ФЛ), но не более 4 предшествующих линий лечения;
- с) демонстрировал общее состояние ≤ 2 по шкале ECOG;
- д) демонстрирует измеряемые проявления болезни; и
- е) ранее не проходил лечение ибрутинибом или антителами к PD-1.

34. Способ по любому из пп. 20-33, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 для лечения таким образом В-клеточного злокачественного новообразования, если у субъекта имеется одна или более мутаций в генах, которые указывают на восприимчивость к комбинированной терапии и/или отсутствует одна или более мутаций в генах, которые свидетельствуют о невосприимчивости к комбинированной терапии.

35. Способ по п. 34, в котором терапевтически эффективное количество комбинации ибрутиниба и антител к PD-1 содержит 560 мг ибрутиниба и 3 мг/кг антител к PD-1.

36. Способ по п. 34 или 35, в котором антитела к PD-1 вводят внутривенно, а ибрутиниб дают перорально.

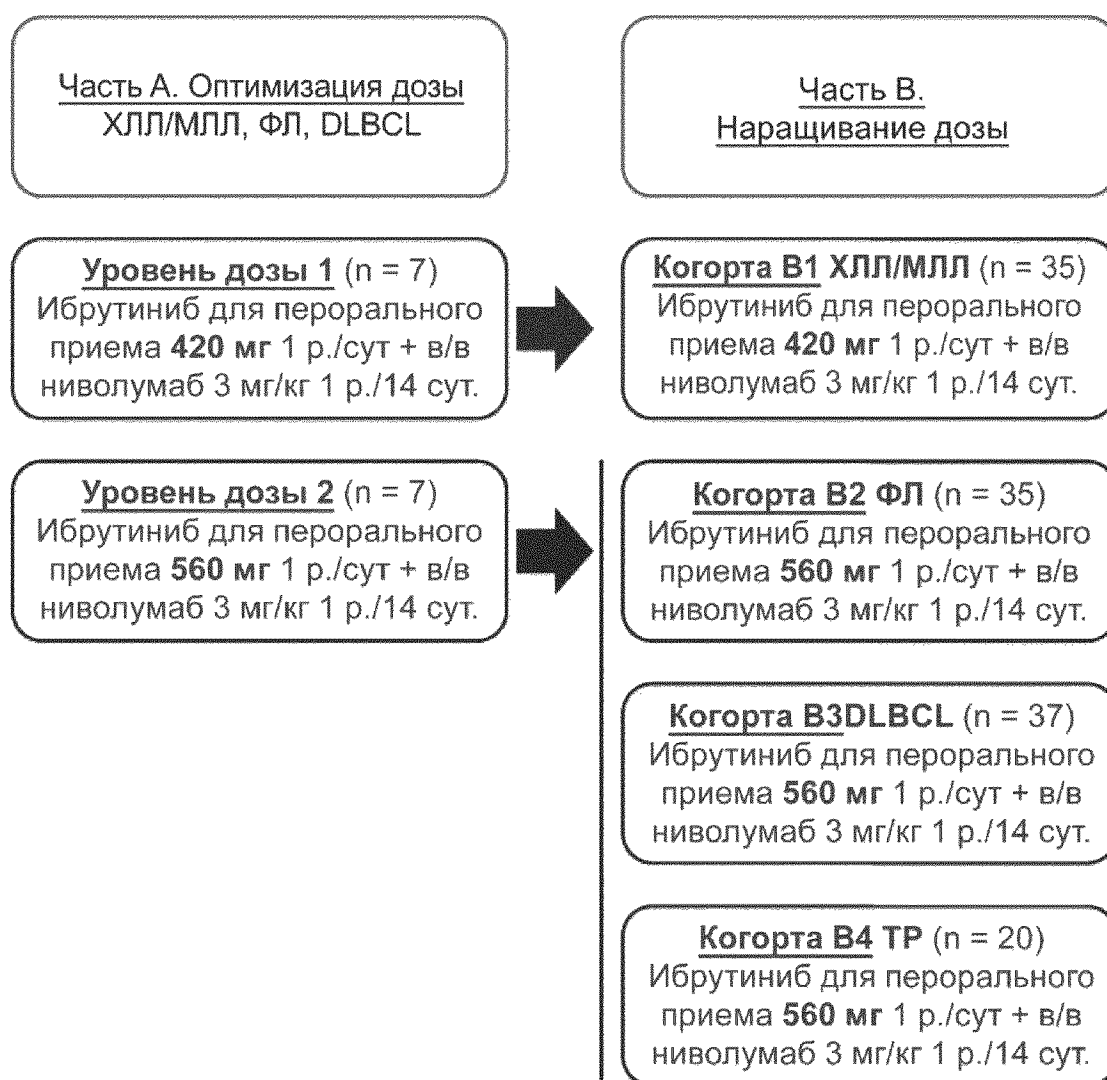
37. Способ по п. 36, где антитела к PD-1 вводят в рамках 14-суточного цикла, а ибрутиниб дают один раз в день.

38. Способ по любому из пп. 34-37, в котором антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб.

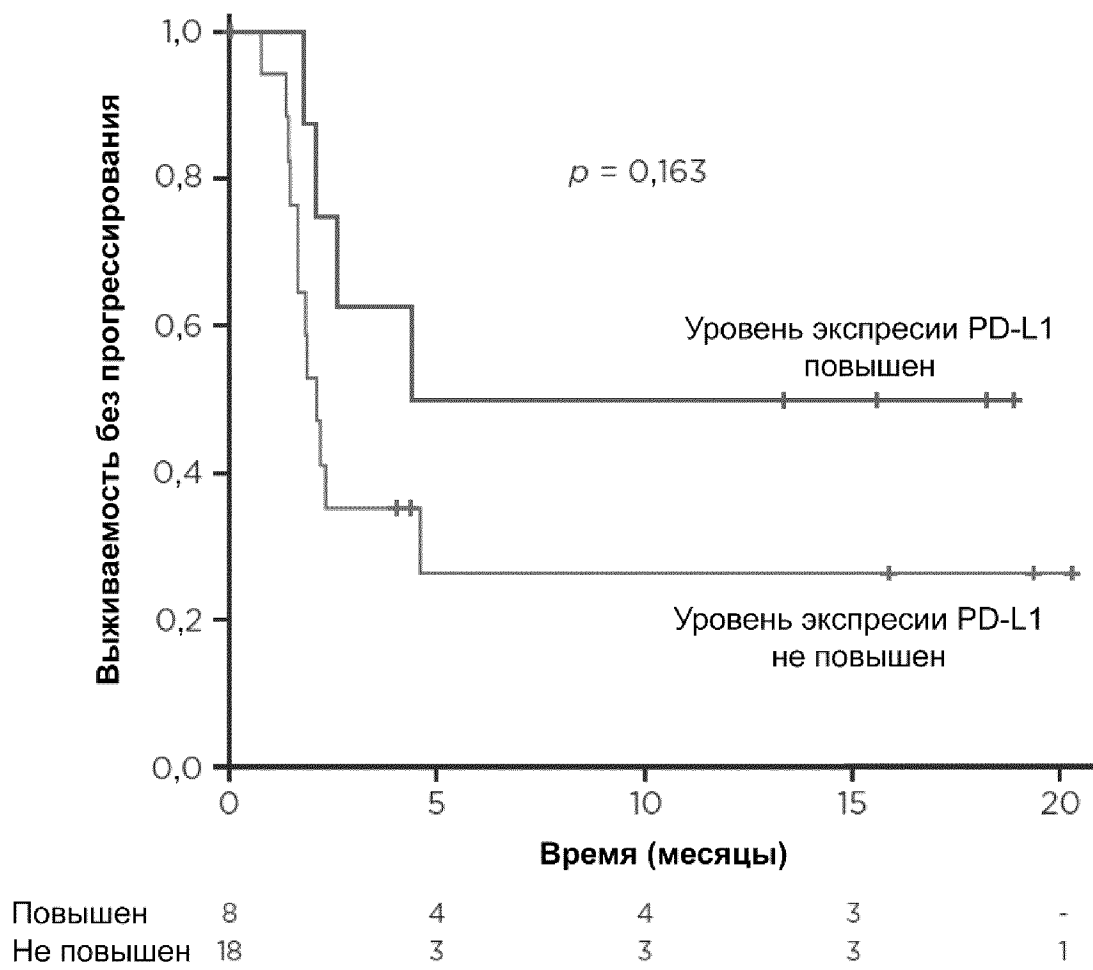
39. Способ по любому из пп. 34-38, в котором лечение приводит к полному ответу (ПО) или частичному ответу (ЧО) у субъекта.

По доверенности

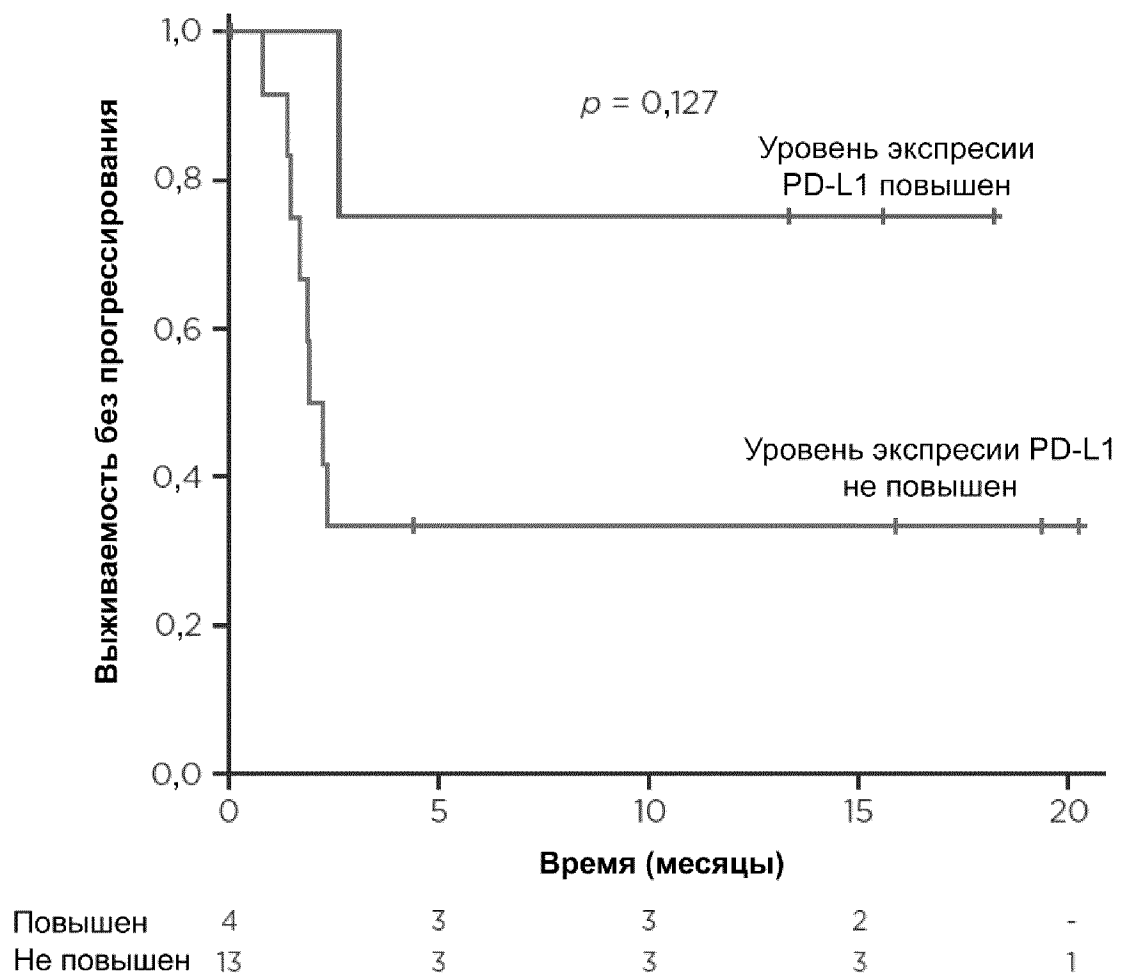
ФИГ. 1



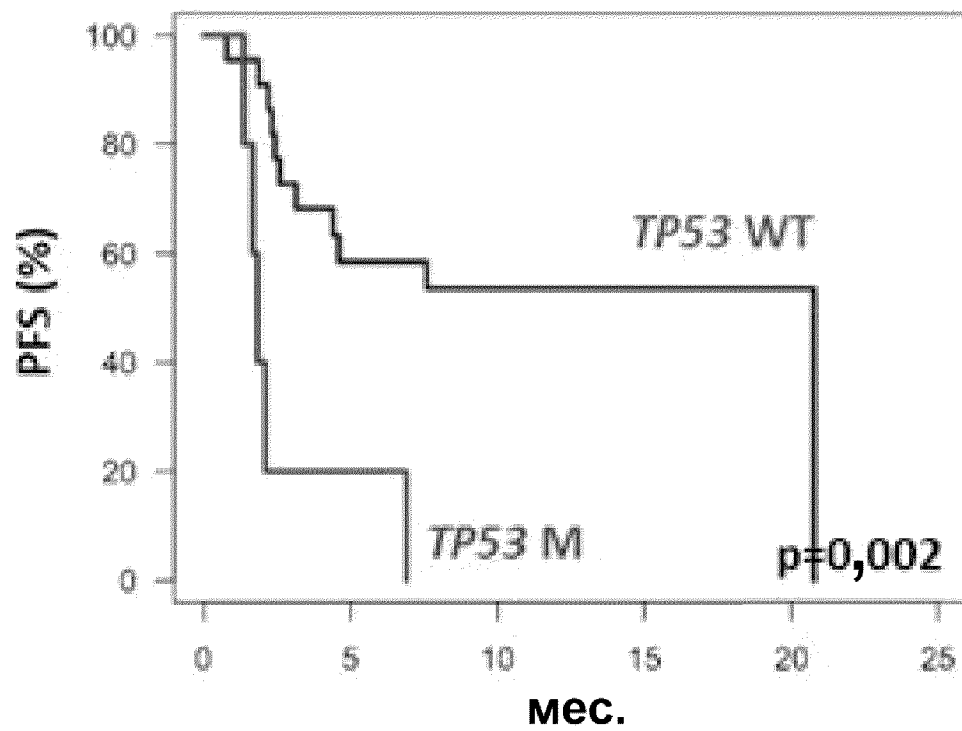
ФИГ. 2



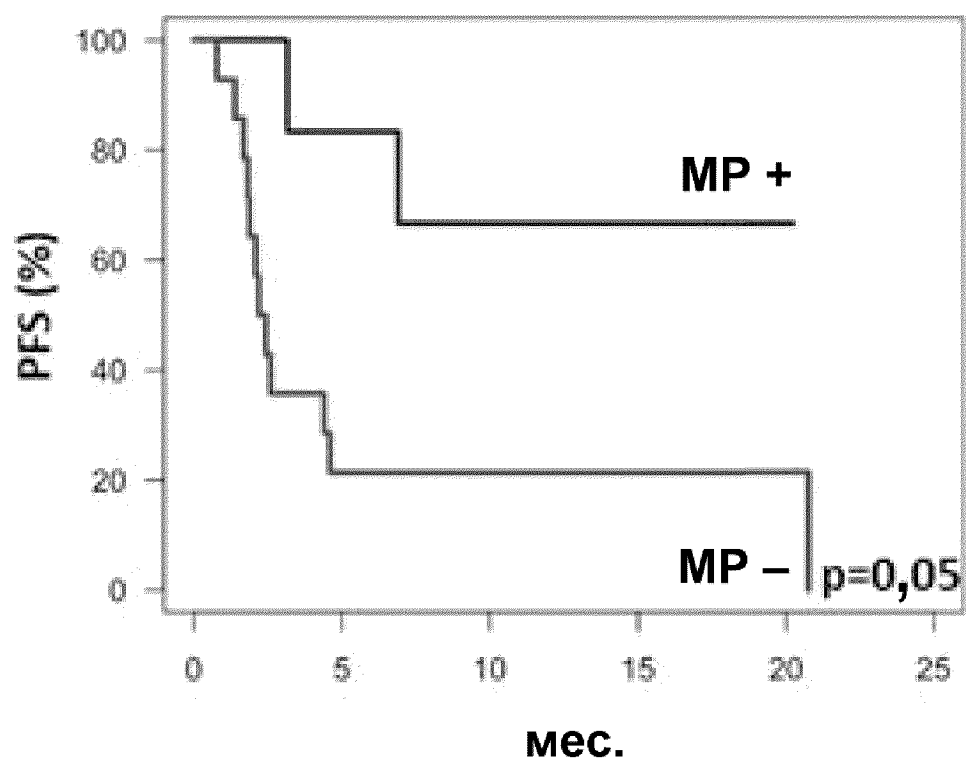
ФИГ. 3



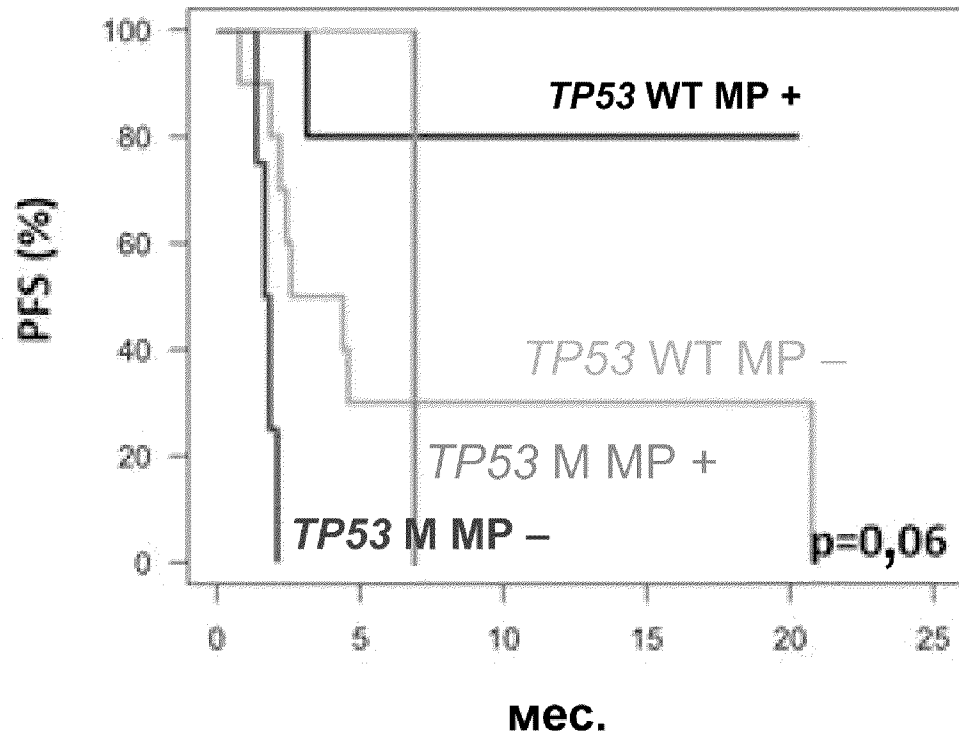
ФИГ. 4А



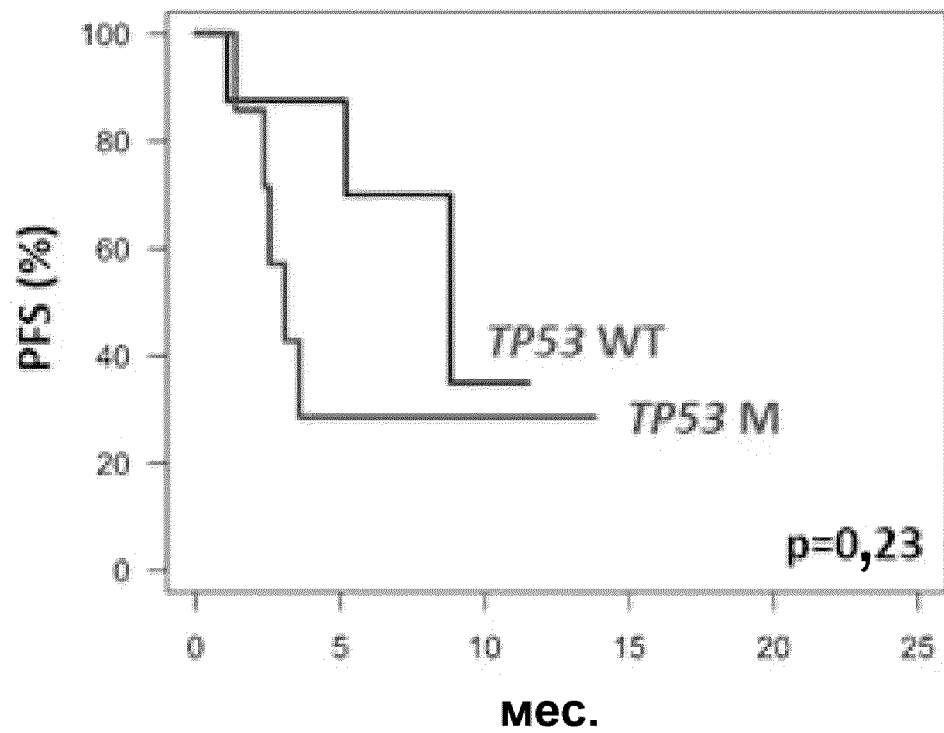
ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



ФИГ. 4D



ФИГ. 4Е

