

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291330 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.11

(22) Дата подачи заявки
2020.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ АНТИ-CD19 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕЙКОЗА ИЛИ ЛИМФОМЫ

(31) 19206463.2

(32) 2019.10.31

(33) EP

(86) PCT/EP2020/080492

(87) WO 2021/084062 2021.05.06

(71) Заявитель:
МОРФОСИС АГ (DE)

(72) Изобретатель:
Амбаркхане Сумит, Вайратер
Йоханнес (DE)

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

(57) Изобретение направлено на терапевтическую комбинацию антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком. Кроме того, изобретение относится к увеличению общей выживаемости и/или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с определенными типами гематологического рака.

A1

202291330

202291330

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574149EA/022

ТЕРАПИЯ АНТИ-CD19 В КОМБИНАЦИИ С ЛЕНАЛИДОМИДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОЗА ИЛИ ЛИМФОМЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на терапевтическую комбинацию антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком. Кроме того, настоящее изобретение относится к продлению общей выживаемости и/или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с определенными типами гематологического рака.

Уровень техники

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

Тафаситамаб (прежние названия: MOR00208 и XmAb®5574) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое нацелено на антиген CD19, представляющий собой трансмембранный белок, участвующий в передаче сигнала через В-клеточный рецептор. Тафаситамаб был сконструирован в Fc-области IgG для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC), тем самым улучшив ключевой механизм лизиса опухолевых клеток и обеспечив возможность повышенной эффективности по сравнению с обычными антителами, т. е. антителами без усиления. Тафаситамаб изучали или изучают в настоящее время в нескольких клинических исследованиях, таких как исследования CLL, ALL и NHL. В некоторых из

тех исследований тафаситамаб применяли в комбинации с иделагисибом, леналидомидом или венетоклаксом.

В фазе 2 исследования, называемого L-MIND (NCT02399085), изучали эффективность тафаситамаба в комбинации с леналидомидом (LEN) среди взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (rr-DLBCL). В исследование L-MIND был включен 81 пациент, с DLBCL, не соответствующей критериям проведения ASCT, у которых возник рецидив после 1-3 системных схем лечения или которые были невосприимчивыми к указанным схемам лечения. Пациенты получали комбинированную терапию тафаситамабом (12 мг/кг) и леналидомидом (25 мг/сут) до 12 циклов (каждый по 28 дней) с последующей монотерапией MOR00208 (пациенты со стабильным заболеванием или лучше) до прогрессирования заболевания. Первичным критерием оценки была частота объективных ответов (оценивалась централизованно). В этой популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, не соответствующей критериям проведения трансплантации стволовых клеток, комбинированное лечение тафаситамабом и леналидомидом обусловило общий объективный ответ у 60% пациентов и полный ответ у 42,5%, что указывает на то, что комбинация тафаситамаба и леналидомида является многообещающим вариантом лечения.

Настоящее изобретение также относится к продлению выживаемости без прогрессирования заболевания в популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (rr-DLBCL); комбинации тафаситамаба и леналидомида для лечения пациентов, предварительно получавших по меньшей мере одну или две линии терапии (например, R-CHOP (ритуксимаб и циклофосфамид, адриамицин, винкристин и преднизолон (CHOP)); увеличению общей выживаемости у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (rr-DLBCL); комбинации тафаситамаба и леналидомида для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (rr-DLBCL), при этом рецидивирующая или рефрактерная диффузная В-крупноклеточная лимфома (rr-DLBCL) представляет собой тип rr-DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) или тип rr-DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB)

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагается новая схема лечения для пациентов с конкретным гематологическим раком. В частности, настоящее изобретение относится к лечению rr-DLBCL комбинацией антитела анти-CD19 и леналидомида.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтическую комбинацию антитела анти-CD19 и леналидомида, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования заболевания у указанных пациентов. В другом аспекте настоящее

изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей антитело анти-CD19, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанное антитело анти-CD19, вводят в комбинации с леналидомидом и при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования заболевания у указанных пациентов. В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом леналидомид вводят в комбинации с антителом анти-CD19, и при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования заболевания у указанных пациентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу продления выживаемости без прогрессирования заболевания в популяции пациентов с гематологическим раком, включающему введение антитела анти-CD19 и леналидомида указанной совокупности пациентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанное лечение приводит к продлению общей выживаемости указанной популяции пациентов.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациента с гематологическим раком, где указанное лечение приводит к продлению общей выживаемости указанного пациента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациента с гематологическим раком, где указанное лечение приводит к продлению выживаемости без прогрессирования заболевания у указанного пациента.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациента с гематологическим раком в терапевтической комбинации с леналидомидом содержит область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит переменную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW

GQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 представляет собой человеческое, гуманизированное или химерное антитело. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 принадлежит к изотипу IgG. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело представляет собой IgG1, IgG2 или химерное IgG1/IgG2. В другом варианте осуществления настоящего изобретения изотип антитела анти-CD19 сконструирован для усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В другом варианте осуществления настоящего изобретения константная область тяжелой цепи антитела анти-CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, при этом нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело представляет собой IgG1, IgG2 или IgG1/IgG2, а константная область химерной тяжелой цепи антитела анти-CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, при этом нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGD
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

и легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Терапевтическая комбинация антитела анти-CD19 и леналидомида необязательно приводит к 12-месячной общей выживаемости 80% или более у пациентов из совокупности пациентов с гематологическим раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациенты из популяции, подлежащей лечению, получали одну линию предшествующего лечения. В другом варианте осуществления настоящего

изобретения одна линия предшествующего лечения представляла собой лечение ритуксимабом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения одна линия предшествующего лечения представляла собой лечение R-CHOP.

Терапевтическая комбинация антитела анти-CD19 и леналидомида необязательно приводит к 12-месячной общей выживаемости 55% или более у пациентов из совокупности пациентов с гематологическим раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациенты из популяции, подлежащей лечению, получили две или большее количество линий предшествующего лечения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения две или большее количество линий предшествующего лечения включали лечение ритуксимабом. В другом варианте осуществления настоящего изобретения две или большее количество линий предшествующего лечения включали лечение R-CHOP.

Терапевтическая комбинация антитела анти-CD19 и леналидомида необязательно приводит к 12-месячной общей выживаемости 60% или более у пациентов из совокупности пациентов с гематологическим раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациенты из популяции, подлежащей лечению, имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB).

Терапевтическая комбинация антитела анти-CD19 и леналидомида необязательно приводит к 12-месячной общей выживаемости 80% или более у пациентов из совокупности пациентов с гематологическим раком. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациенты из популяции, подлежащей лечению, имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB).

В настоящем изобретении предлагается новая схема лечения гематологического рака. В частности, настоящее изобретение относится к лечению гг-DLBCL у субъектов-людей комбинацией антитела анти-CD19 и леналидомида.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1: Частота объективных ответов по исходным характеристикам

Два пациента имели статус «double-hit DLBCL» или «triple-hit DLBCL», неизвестный на момент включения в исследование. Один пациент имел «double-hit DLBCL», и у него был достигнут наилучший объективный ответ частичного ответа. Один пациент имел «triple-hit DLBCL», и у него был достигнут наилучший объективный ответ полного ответа. (CI, доверительный интервал; DLBCL, диффузная В-крупноклеточная лимфома; ИНС, иммуногистохимия; IPI, Международный прогностический индекс; GCB, В-клетки зародышевого центра; LDH, лактатдегидрогеназа)

Фигура 2: График «дорожек бассейна» для выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, возникшей в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы и double- или triple-hit лимфомы. CR, полный ответ; DHL, double-hit лимфома; IRC, независимый наблюдательный комитет; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание; THL, triple-hit лимфома; TL, трансформированная низкодифференцированная лимфома.

Определения

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

Человеческий CD19 имеет аминокислотную последовательность:

MPPRLLFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRE
SPLKPFLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIFNVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVN
VEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPC
LPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSVSRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKD
DRPARDMWVMMETGLLLPRATAQDAGKYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRTG
GWKVS AVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTDPTRRFFKVTPPPGSGPQNQ
YGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAAGLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRSPPGVGPEEEEE
GEGYEEDSEEDSEFYENDSNLGQDQLSQDGSQYENPEDEPLGPEDEDSFSNAESYENE
DEELTQPVARTMDFLSPHGS AWDP SREATSLGSQS YEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPN
HEEDADSYENMDNPDGPDPAWGGGGRMGTWSTR (SEQ ID NO: 13)

Тафаситамаб», «**MOR00208**» и «**XmAb5574**» применяются как синонимы для описания антител из Таблицы 1. В Таблице 1 представлены аминокислотные последовательности тафаситамаба. Тафаситамаб описан в заявке на патент США с серийным номером 12/377,251, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. В заявке на патент США с серийным номером 12/377 251 описывается антитело, именуемое 4G7 H1.52 гибрид S239D/I332E/4G7 L1.155 (позже названное MOR00208 и Тафаситамаб).

Термин «**антитело**» в контексте настоящего документа обозначает белок, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, который взаимодействует с антигеном. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (в данном документе называется сокращенно VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов - CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (в данном документе называется сокращенно VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена - CL. Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая из областей VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в направлении от аминокислотного конца к карбоксильному концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, и FR4. Вариабельные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Термин «антитело» включает в себя, например, моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, верблужьи антитела и химерные антитела.

Антитела могут представлять собой любой изотип (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класс (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 and IgA2) или подкласс. Как легкие, так и тяжелые цепи разделены на участки структурной и функциональной гомологии.

Фраза «**фрагмент антитела**» в контексте настоящего документа обозначает одну или больше количество частей антитела, которые создают возможность специфически взаимодействовать с антигеном (например, посредством связывания, стерического затруднения, стабилизирующего пространственного распределения). Примеры связывающих фрагментов включают в себя, помимо прочего, Fab-фрагмент, представляющий собой моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; F(ab)2-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке; Fd-фрагмент, состоящий из доменов VH и CH1; Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела; dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546), который состоит из домена VH, и выделенную гипервариабельную область (CDR). Кроме того, несмотря на то, что два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть объединены с помощью рекомбинантных методик с помощью синтетического линкера, который позволяет им приобрести форму одиночной белковой цепи, в которой участки VL и VH спариваются для образования моновалентных молекул (известны как одноцепочечные Fv (scFv); см., например, Bird et al., (1988) *Science* 242:423-426; и Huston et al., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела также включаются в сферу охвата термина «фрагмент антитела». Эти фрагменты антител получают с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, при этом пригодность фрагментов проверяют таким же способом, каким проверяют интактные антитела. Фрагменты антител также могут быть включены в однодоменные антитела, макроантитела, миниантитела, интраантитела, диатела, триатела, тетратела, v-NAR и биспецифические scFv (см., например, Hollinger and Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136). Фрагменты антител могут быть привиты на каркасы на основе полипептидов, таких как фибронектин тип III (Fn3) (см. патент США № 6 703 199, в котором описаны моноклональные полипептиды фибронектина). Фрагменты антител могут быть включены в одноцепочечные молекулы, содержащие пару tandemных сегментов Fv (VH-CH1-VH-CH1), которые вместе с комплементарными легкими полипептидными цепями образуют пару антигенсвязывающих участков (Zapata et al., (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062; и патент США № 5 641 870).

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

Термин «**эффекторная функция**» относится к тем видам биологической

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

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

Термин «**гематологический рак**» включает в себя опухоли и заболевания или нарушения системы крови, связанные с патологическим клеточным ростом и/или пролиферацией в тканях гематопозитического происхождения, такие как лимфомы, лейкозы и миеломы.

Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой гетерогенное злокачественное новообразование, возникающее из лимфоцитов. В Соединенных Штатах (США) заболеваемость исчисляется 65 000 случаев/год, со смертностью приблизительно 20 000 (Американское онкологическое общество (American Cancer Society, 2006; и SEER Cancer Statistics Review)). Заболевание может развиваться в любом возрасте, с дебютом обычно у взрослых старше 40 лет и с увеличивающейся с возрастом частотой. NHL характеризуется клональной пролиферацией лимфоцитов, которые накапливаются в лимфатических узлах, крови, костном мозге и селезенке, хотя поражаться может любой крупный орган. Системой классификации, применяемой в настоящее время патологами и клиницистами, является классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая относит NHL к опухолям из клеток-предшественников и зрелых В-клеток или Т-клеток. Для включения в клинические исследования в настоящее время PDQ подразделяет NHL на медленно растущую и агрессивную формы. Группа медленно растущих NHL состоит, в основном, из фолликулярных подтипов, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, MALT-лимфомы (лимфоидная ткань слизистых оболочек) и лимфомы маргинальной зоны, и включает в себя приблизительно 50% пациентов с впервые диагностированной В-клеточной NHL. Агрессивная форма NHL включает в себя пациентов с гистологическим диагнозом первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBL, «**DLBCL**» или DLCL) (40% пациентов с впервые диагностированной NHL имеют диффузную крупноклеточную форму), лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы («**MCL**»). Клиническое течение NHL крайне вариабельно.

Основной детерминантой клинического течения является гистологический подтип. Большинство медленно растущих вариантов NHL считаются неизлечимыми заболеваниями. Сначала пациенты отвечают на химиотерапию или терапию антителами, но у большинства возникает рецидив. До настоящего времени в исследованиях не доказано увеличение выживаемости при раннем вмешательстве. В отношении бессимптомных пациентов допустимым является тактика «наблюдения и выжидания» до тех пор, пока у пациента не появятся симптомы или развитие заболевания не ускорится. Со временем заболевание может трансформироваться в более агрессивный гистологический подтип. Медиана выживаемости составляет от 8 до 10 лет, и пациенты с медленно растущей опухолью часто получают 3 или более курсов лечения в ходе фазы лечения их заболевания. Традиционно начальная стадия лечения симптомного пациента с медленно растущей NHL представляла собой комбинированную химиотерапию. Наиболее часто применяемые агенты включают: циклофосфамид, винкристин и преднизон (СVP), или циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизон (СНОР). Приблизительно от 70% до 80% пациентов отвечают на стартовую химиотерапию, при этом длительность ремиссий составляет около 2-3 лет. В конечном счете, у большинства пациентов наступает рецидив. Разработка и клиническое применение анти-CD20 антитела, ритуксимаба, значительно повысили частоту ответа и показатель выживаемости. Современный стандарт лечения для большинства пациентов представляет собой ритуксимаб+СНОР (R-СНОР) или ритуксимаб+СVP (R-СVP). Как было доказано, терапия ритуксимабом является эффективной в отношении нескольких вариантов NHL, и в настоящее время утверждена в качестве терапии первой линии как при медленно растущей (фолликулярная лимфома), так и при агрессивной NHL (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Однако, имеются существенные ограничения для применения анти-CD20 антитела (mAb), включающие первичную резистентность (50% ответ у пациентов с рецидивами медленно растущей опухоли), приобретенную резистентность (50% частота ответа после возобновления лечения), редкий полный ответ (2% частота полного ответа в совокупности пациентов с рецидивами) и продолжительный характер рецидива. И, наконец, многие В-клетки не экспрессируют CD20, а значит многие нарушения В-клеточного звена не поддаются лечению с помощью терапии анти-CD20 антителами.

Помимо NHL, существует несколько типов лейкоза, которые являются следствием нарушения регуляции В-клеток. Хронический лимфоцитарный лейкоз (также известный как «хронический лимфолейкоз» или «CLL») представляет собой вид лейкоза взрослых, вызванного патологическим скоплением В-лимфоцитов. При CLL злокачественные лимфоциты могут выглядеть нормальным и зрелыми, но они не способны эффективно справиться с инфекцией. CLL является наиболее частой формой лейкоза у взрослых. Среди мужчин CLL развивается в два раза чаще, чем среди женщин. Несмотря на это, основным фактором риска является возраст. Свыше 75% новых случаев диагностируют среди пациентов старше 50 лет. Ежегодно диагностируют более 10 000 случаев, а смертность составляет почти 5 000 случаев в год (American Cancer Society, 2006; и SEER

Cancer Statistics Review). CLL является неизлечимым заболеванием, но в большинстве случаев прогрессирует медленно. Многие люди с CLL ведут нормальный и активный образ жизни на протяжении многих лет. Из-за медленного начала заболевания CLL на ранней стадии обычно не лечат, так как предполагается, что вмешательство на ранней стадии CLL не увеличивает время выживаемости или не повышает качество жизни. Вместо этого наблюдают за состоянием в динамике. Стартовая терапия CLL варьируется в зависимости от точного диагноза и прогрессирования заболевания. Имеются множество агентов, применяемых для терапии CLL. Схемы комбинированной химиотерапии, такие как FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб) и BR (ибрутиниб и ритуксимаб), эффективны как при впервые диагностированной, так и при рецидивирующей форме CLL. Из-за существующего риска аллогенная трансплантация костного мозга (стволовых клеток) редко применяется в качестве терапии первой линии CLL.

Другим видом лейкоза является мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома («SLL»), которая считается вариантом CLL без клонального лимфоцитоза, необходимого для диагноза CLL, но при этом имеет те же патологические и иммунофенотипические свойства (Campo et al., 2011). Согласно определению, при SLL должны присутствовать лимфаденопатия и/или спленомегалия. Кроме того, число В-лимфоцитов в периферической крови не должно превышать $5 \times 10^9/\text{л}$. Диагноз SLL, по возможности, следует подтверждать с помощью патогистологического исследования биопсии лимфатического узла (Halleket et al., 2008). В США доля случаев с SLL составляет приблизительно 25% от всех случаев CLL (Dores et al., 2007).

Другим видом лейкоза является острый лимфобластный лейкоз (ALL), также называемый острым лимфоцитарный лейкоз. ALL характеризуется гиперпродукцией и непрерывным размножением злокачественных и незрелых лейкоцитов (также известных как лимфобласты) в костном мозге. Термин «острый» указывает на недифференцированное, незрелое состояние циркулирующих лимфоцитов («бластные клетки»), а также на быстрое прогрессирование заболевания с продолжительностью жизни от недель до месяцев, если заболевание не лечат. ALL чаще всего встречается в детском возрасте с пиком частоты в 4-5 лет. Дети 12-16 лет умирают от него чаще, чем дети других возрастов. В настоящее время по меньшей мере 80% случаев ALL в детском возрасте считаются излечимыми. Ежегодно диагностируют до 4 000 случаев, а смертность составляет почти 1 500 случаев в год (American Cancer Society, 2006; и SEER Cancer Statistics Review).

«Субъект» или «пациент» в данном контексте обозначает любое млекопитающее, включая грызунов, таких как мышь или крыса, а также приматов, таких как яванский макак (*Macaca fascicularis*), макака-резус (*Macaca mulatta*) или человек (*Homo sapiens*). Предпочтительно субъект или пациент представляет собой примата, наиболее предпочтительно пациента-человека, еще более предпочтительно взрослого пациента-человека.

Термин «Fc-область» применяется для определения C-концевой области тяжелой

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

Агенты, вводимые в соответствии с настоящим изобретением, вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве. **«Терапевтически эффективное количество»** обозначает количество, достаточное для обеспечения улучшения клинических проявлений конкретного заболевания или нарушения. Количество, эффективное для конкретной терапевтической цели, будет зависеть от тяжести заболевания или поражения, а также от массы и общего состояния субъекта. Следует понимать, что соответствующую дозу можно установить с помощью постановки стандартного эксперимента, при котором создают матрицу значений и испытывают различные значения в матрице, все этапы из которых находятся в пределах обычных навыков обученного врача или клинического исследователя.

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

Термин **«общая выживаемость»** или **«OS»** относится пациентам, оставшимся в живых в течение определенного периода времени, например, 12 месяцев, 3 лет, 5 лет и т. д. с момента постановки диагноза или начала лечения. Для целей клинического исследования, описанного в примере, общую выживаемость (OS) определяют как время от даты первого введения дозы пациенту до даты смерти от любой причины.

Термин **«выживаемость без прогрессирования»** или **«PFS»** относится к пациенту, оставшемуся в живых, без прогрессирования или ухудшения рака. Для целей клинического исследования, описанного в примере, выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как время от первого введения дозы пациенту до первого зарегистрированного прогрессирующего заболевания, или неконтролируемой токсичности, или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше. Прогрессирование заболевания может быть задокументировано любым клинически приемлемым способом.

Под термином **«продление выживаемости»** или **«увеличение выживаемости»** подразумевается повышение общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, получавшего лечение в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с нелеченным пациентом и/или по сравнению с пациентом, получавшим одно или большее количество одобренных противоопухолевых агентов, но не получающих лечения в соответствии с настоящим изобретением.

«Объективный ответ» относится к измеримому ответу, включая полный ответ (CR) или частичный ответ (PR).

Под термином **«полный ответ»** или **«CR»** подразумевается исчезновение всех

признаков рака в ответ на лечение. Это не всегда означает, что рак был вылечен.

«**Частичный ответ**» или «**PR**» относится к уменьшению размера одной или большего количества опухолей или поражений, или степени рака в организме, в ответ на лечение.

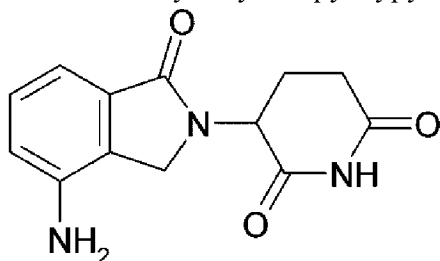
«**Данные об эффективности**» относятся к данным, полученным в контролируемых клинических исследованиях, которые демонстрируют, что лекарственное средство эффективно лечит заболевание, такое как рак. Данные об эффективности MOR00208 представлены в приведенных в данном документе примерах.

«**В комбинации**» означает применение одной терапии в дополнение к другой терапии. Как таковое, фраза «**в комбинации с**» включает одновременное (например, сопутствующее) и последовательное применение в любом порядке. В виде неограничивающего примера, первую терапию (например, агент, такой как антитело анти-CD19) можно вводить до начала (например, за 1 минуту, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 1 минуту, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель, или более продолжительное время) применения второй терапии (например, фармацевтический агент или его фармацевтически приемлемая соль). В некоторых вариантах осуществления термин «**комбинация**» означает, что антитело анти-CD19 и фармацевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 и фармацевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль вводят в составе различных композиций, т. е. при этом антитело анти-CD19 и фармацевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде отдельных стандартных лекарственных форм. Предполагается, что антитело анти-CD19 и фармацевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль вводят в один и тот же день или в различные дни и в различной последовательности в соответствии с надлежащим протоколом введения доз.

Термин «**аналог талидомида**» включает, помимо прочего, собственно талидомид, леналидомид (CC-5013, Ревлимид (Revlimid™)), помалидомид (CC4047, Актимид (Actimid™)) и соединения, описанные в публикациях WO2002068414 и WO2005016326, которые включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Указанный термин обозначает синтетическое химическое соединение, в котором структура талидомида применяется в качестве скелета молекулы (например, в исходную структуру добавлены или удалены боковые группы). Указанный аналог отличается по структуре от талидомида и соединений с его метаболитами, в частности по длине алкильной цепи, фрагменту молекулы, по одной или большему количеству функциональных групп, или по

изменению в ионизации. Термин «аналог талидомида» также включает в себя метаболиты талидомида. Аналоги талидомида включают в себя рацемическую смесь S- и R-энантиомеров соответствующего соединения и отдельно S-энантиомер или R-энантиомер. Рацемическая смесь является предпочтительной.

Аналоги талидомида включают в себя соединения, такие как **леналидомид**, который имеет следующую структуру:



Подробное описание настоящего изобретения и вариантов осуществления

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения π -DLBCL у субъекта-человека, включающему введение указанному субъекту комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида.

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

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

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

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения π -DLBCL у субъекта-человека, включающему введение указанному субъекту комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида, при этом антитело анти-CD19 вводят в дозе 12 мг/кг во всех циклах лечения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу увеличения выживаемости у субъекта-человека с π -DLBCL, включающему введение указанному

субъекту антитела анти-CD19 и леналидомида.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для применения при лечении *rr*-DLBCL у субъекта-человека в комбинации с леналидомидом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению антитела анти-CD19 в приготовлении лекарственного средства для лечения *rr*-DLBCL, при этом указанное лечение включает введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом.

В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению антитела анти-CD19 в приготовлении лекарственного средства для лечения *rr*-DLBCL, при этом указанное лечение включает введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом. В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему контейнер, содержащий антитело анти-CD19, и инструкции по введению антитела анти-CD19 для лечения *rr*-DLBCL у субъекта в комбинации с леналидомидом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему контейнер, содержащий антитело анти-CD19, и инструкции по введению антитела анти-CD19 для лечения *rr*-DLBCL у субъекта в комбинации с леналидомидом.

Во всех аспектах, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, пациент ранее получал противораковое лечение по поводу гематологического рака. Во всех аспектах, в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом увеличивает выживаемость, включая общую выживаемость (OS) и/или выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или частоту ответа (RR).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты с гематологическим раком получали одну линию предшествующего лечения и при этом 12-месячная общая выживаемость указанных пациентов увеличивается до 60%, 70%, 80%, 83%, 85% или 87% или более. В другом варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования у указанных пациентов увеличивается до 40%, 45%, 50%, 55%, 58% или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты с гематологическим раком получали две или большее количество линий предшествующего лечения и при этом 12-месячная общая выживаемость указанных пациентов увеличивается до 40%, 45%, 50%, 55% или более. В другом варианте осуществления 12-месячная выживаемость без прогрессирования у указанных пациентов увеличивается до 30%, 35%, 40% или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к

терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты с гематологическим раком имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и при этом 12-месячная общая выживаемость указанных пациентов увеличивается до 50%, 55%, 60% или 64% или более. В другом варианте осуществления 12-месячная выживаемость без прогрессирования у указанных пациентов увеличивается до 30%, 35% или 37% или более.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации антитела анти-CD19 и леналидомида для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты с гематологическим раком имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и при этом 12-месячная общая выживаемость указанных пациентов увеличивается до 70%, 75%, 80% или 83% или более. В другом варианте осуществления 12-месячная выживаемость без прогрессирования у указанных пациентов увеличивается до 60%, 65%, 70% или 73% или более.

Во всех аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомида в течение до 12 циклов (каждый по 28 дней). В одном варианте осуществления за лечением следует монотерапия MOR00208 до прогрессирования заболевания.

Во всех аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомида, и при этом антитело анти-CD19 вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг. В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанное внутривенное введение продолжается приблизительно более 2 часов.

В некоторых аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомида в течение до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 антитело анти-CD19 вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22. В одном варианте осуществления дополнительную нагрузочную дозу антитела анти-CD19 вводят на день 4 цикла 1. В другом варианте осуществления, начиная с цикла 4, антитело анти-CD19 вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла.

Во всех аспектах лечение включает совместное введение антитела анти-CD19 и леналидомида, а пациенты с гематологическим раком самостоятельно вводят леналидомид перорально, начиная с 25 мг ежедневно в дни 1-21 каждого 28-дневного цикла. Ступенчатое снижение дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида разрешалось в случае токсичности, определенной протоколом.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с гематологическим раком путем введения пациенту антитела анти-CD19 и леналидомида в количестве, обеспечивающем увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) и/или общей выживаемости (OS), при этом указанный пациент получил одну линию предшествующего лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения одна линия предшествующего лечения представляла собой

лечение R-CHOP. В другом варианте осуществления настоящего изобретения одна линия предшествующего лечения представляла собой лечение ритуксимабом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 представляет собой тафаситамаб. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 55%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 85%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 55%, а 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 85%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) представляет собой схему, включающую до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15, и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 25 мг в сутки. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба и леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу тафаситамаба и 25 мг леналидомида в сутки. В другом варианте осуществления тафаситамаб вводят по схеме, включающей до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла, а леналидомид вводят ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла со ступенчатым снижением дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида в случае токсичности, определенной протоколом.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с гематологическим раком путем введения указанному пациенту антитела анти-CD19 и леналидомида в количестве, обеспечивающем увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS), при этом указанный пациент получил две или большее количество линий предшествующего лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент получил две линии предшествующего лечения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения две линии предшествующего лечения включали лечение R-CHOP. В другом варианте осуществления настоящего изобретения две линии предшествующего лечения представляла собой лечение ритуксимабом. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 представляет собой

тафаситамаб. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 35%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 55%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 35%, а 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 55%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) представляет собой схему, включающую до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15, и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 25 мг в сутки. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба и леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу тафаситамаба и 25 мг леналидомида в сутки. В другом варианте осуществления тафаситамаб вводят по схеме, включающей до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла, а леналидомид вводят ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла со ступенчатым снижением дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида в случае токсичности, определенной протоколом.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с гематологическим раком путем введения указанному пациенту антитела анти-CD19 и леналидомида в количестве, обеспечивающем увеличение 12-месячной выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или 12-месячной общей выживаемости (OS), при этом указанный пациент имеет тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB). В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент имеет тип гт-DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB). В одном варианте осуществления указанный пациент имеет тип гт-DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и получил по меньшей мере одну линию предшествующего лечения, при этом указанное предшествующее лечение включает лечение R-CHOP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 представляет собой тафаситамаб. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 35%. В одном варианте осуществления настоящего

изобретения 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 60%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 35%, а 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 60%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) представляет собой схему, включающую до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15, и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 25 мг в сутки. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба и леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу тафаситамаба и 25 мг леналидомида в сутки. В другом варианте осуществления тафаситамаб вводят по схеме, включающей до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла, а леналидомид вводят ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла со ступенчатым снижением дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида в случае токсичности, определенной протоколом.

В конкретном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с гематологическим раком путем введения указанному пациенту антитела анти-CD19 и леналидомида в количестве, обеспечивающем увеличение 12-месячной выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или 12-месячной общей выживаемости (OS), при этом указанный пациент имеет тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB). В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент имеет тип гг-DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB). В одном варианте осуществления указанный пациент имеет тип гг-DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и получил по меньшей мере одну линию предшествующего лечения, при этом указанное предшествующее лечение включает лечение R-CHOP. В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 представляет собой тафаситамаб. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 70%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 80%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения 12-месячная выживаемость без

прогрессирования заболевания (PFS) увеличивается до более чем 70%, а 12-месячная общая выживаемость (OS) увеличивается до более чем 80%. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу. В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) представляет собой схему, включающую до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15, и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 25 мг в сутки. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения количество тафаситамаба и леналидомида для увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) и/или общей выживаемости (OS) составляет 12 мг/кг на дозу тафаситамаба и 25 мг леналидомида в сутки. В другом варианте осуществления тафаситамаб вводят по схеме, включающей до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 тафаситамаб вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22, а начиная с цикла 4 тафаситамаб вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла, а леналидомид вводят ежедневно с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла со ступенчатым снижением дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида в случае токсичности, определенной протоколом.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу увеличения или продления выживаемости у субъекта-человека с *tt*-DLBCL, включающему введение указанному субъекту антитела анти-CD19 и леналидомида.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для применения при лечении *tt*-DLBCL у субъекта-человека в комбинации с леналидомидом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению антитела анти-CD19 в приготовлении лекарственного средства для лечения *tt*-DLBCL, при этом указанное лечение включает введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению антитела анти-CD19 в приготовлении лекарственного средства для лечения *tt*-DLBCL, при этом указанное лечение включает введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом. В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему контейнер, содержащий антитело анти-CD19, и инструкции по введению антитела анти-CD19 для лечения *tt*-DLBCL у субъекта в комбинации с леналидомидом.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему контейнер, содержащий антитело анти-CD19, и инструкции по введению антитела анти-CD19 для лечения *tt*-DLBCL у субъекта в комбинации с леналидомидом.

Во всех аспектах, в конкретном варианте осуществления настоящего изобретения, пациент ранее получал противораковое лечение по поводу гематологического рака. Во всех аспектах, в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом увеличивает выживаемость, включая общую выживаемость (OS) и/или выживаемость без прогрессирования (PFS) и/или частоту ответа (RR).

Во всех аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомидом в течение до 12 циклов (каждый по 28 дней). В вариантах осуществления настоящего изобретения за лечением следует монотерапия антителом анти-CD19 до прогрессирования заболевания.

Во всех аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомидом, и при этом антитело анти-CD19 вводят внутривенно в дозе 12 мг/кг. В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанное внутривенное введение продолжается приблизительно более 2 часов.

В некоторых аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомидом в течение до 12 циклов, при этом для циклов с 1 по 3 антитело анти-CD19 вводят еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22. В одном варианте осуществления настоящего изобретения дополнительную нагрузочную дозу антитела анти-CD19 вводят на день 4 цикла 1. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, начиная с цикла 4, антитело анти-CD19 вводят каждые 14 дней, в дни 1 и 15 каждого цикла.

Во всех аспектах лечение включает введение антитела анти-CD19 и леналидомидом, а пациенты с гематологическим раком самостоятельно вводят леналидомид перорально, начиная с 25 мг ежедневно в дни 1-21 каждого 28-дневного цикла. Ступенчатое снижение дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомидом разрешалось в случае токсичности, определенной протоколом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит вариабельную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTKYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISLLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8)

или вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, которые по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны участку тяжелой вариабельному цепи с последовательностью SEQ ID NO: 7 и вариабельному участку легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO:

8.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит переменную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

и переменную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISLSEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8)

или переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи, которые по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны переменной участку тяжелой цепи SEQ ID NO: 7 и переменной участку легкой цепи SEQ ID NO: 8, при этом анти-CD19 антитело содержит область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6). В другом варианте осуществления область тяжелой цепи антитела анти-CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, при этом нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISDDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

и легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISLSEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

или тяжелую цепь и легкую цепь, которые по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 7 и легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 8.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом содержит тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKGPGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAAPEEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

и легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVDPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

или тяжелую цепь и легкую цепь, которые по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентичны тяжелой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 7 и легкой цепи с последовательностью SEQ ID NO: 8, при этом анти-CD19 антитело содержит область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6). В другом варианте осуществления область тяжелой цепи антитела анти-CD19 содержит аминокислоты 239D и 332E, при этом нумерация Fc соответствует EU-индексу, представленному по Kabat.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом, при этом указанные пациенты получали одну, по меньшей мере одну, две или по меньшей мере две линии предшествующего лечения и при этом после лечения антителом анти-CD19 в комбинации с леналидомидом у пациентов

выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 8 месяцев,

по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяцев;

частота объективных ответов (ORR) составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 80%;

продолжительность ответа (DoR) составляет свыше по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца;

общая выживаемость (OS) составляет по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца; или

имеется комбинация одного или большего количества из указанных выше элементов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19 применяют в комбинации с леналидомидом в схеме введения, как описано в данном документе.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для лечения пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и при этом у указанных пациентов после указанного лечения

выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяцев;

частота объективных ответов (ORR) составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 80%;

продолжительность ответа (DoR) составляет свыше по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по

меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца;

общая выживаемость (OS) составляет по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяца, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца; или

имеется комбинация одного или большего количества из указанных выше элементов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19 применяют в комбинации с леналидомидом в схеме введения, как описано в данном документе.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для лечения пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и при этом у указанных пациентов после указанного лечения

выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяцев;

частота объективных ответов (ORR) составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 80%;

продолжительность ответа (DoR) составляет свыше по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца;

общая выживаемость (OS) составляет по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяца, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца; или

имеется комбинация одного или большего количества из указанных выше элементов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19 применяют в комбинации с леналидомидом в схеме введения, как описано в данном документе.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для лечения пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом, при этом указанное комбинированное лечение улучшает одну или большее количество из следующих характеристик:

выживаемость без прогрессирования (PFS),
частота объективных ответов (ORR),
продолжительность ответа (DoR),
общая выживаемость (OS),
время до прогрессирования (TTP).

В других вариантах осуществления настоящего изобретения одна или большее количество из указанных характеристик от (i) до (v) улучшаются по сравнению с лечением, включающим антитело анти-CD20. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения одна или большее количество из указанных характеристик от (i) до (v) улучшаются по сравнению с лечением, включающим антитело анти-CD20 и химиотерапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD20 представляет собой ритуксимаб или его биоаналог. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения одна или большее количество из указанных характеристик от (i) до (v) улучшаются по сравнению с лечением, включающим антитело анти-CD20 и один или большее количество из следующих агентов: циклофосфамид, адриамицин, винкристин или преднизон. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения одна или большее количество из указанных характеристик от (i) до (v) улучшаются по сравнению с лечением, включающим R-CHOP.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты получали одну, по меньшей мере одну, две или по меньшей мере две линии предшествующего лечения и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к продлению выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличению частоты объективного ответа (ORR), увеличению продолжительности ответа (DoR), продлению общей выживаемости (OS) или продлению времени до прогрессирования (TTP).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты получали одну, по меньшей мере одну, две или по меньшей мере две линии предшествующего лечения и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению частоты объективного ответа (ORR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению общей выживаемости

(OS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 или увеличению времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением антитела анти-CD20.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к продлению выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличению частоты объективного ответа (ORR), увеличению продолжительности ответа (DoR), увеличению общей выживаемости (OS) или увеличению времени до прогрессирования (TTP).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению частоты объективного ответа (ORR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению общей выживаемости (OS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 или увеличению времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением антитела анти-CD20.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к продлению выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличению частоты объективного ответа (ORR), увеличению продолжительности ответа (DoR), увеличению общей выживаемости (OS) или увеличению времени до прогрессирования (TTP).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к терапевтической комбинации, содержащей антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанные пациенты имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и при этом введение указанного антитела анти-CD19 приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению частоты объективного ответа (ORR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличению общей выживаемости (OS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 или увеличению времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением антитела анти-CD20.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком в комбинации с леналидомидом, при этом введение указанного антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом приводит к продлению выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с введением R-CHOP, увеличению частоты объективного ответа (ORR) по сравнению с введением R-CHOP, продлению продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением R-CHOP, увеличению общей выживаемости (OS) по сравнению с введением R-CHOP или продлению времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением R-CHOP.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет double-hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет triple-hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет double-hit или triple hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, возникшей в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается антитело анти-CD19, при этом указанное антитело анти-CD19 вводят в концентрации 12 мг/кг.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю, один раз в две недели или один раз в месяц. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю в течение первых 3 месяцев и один раз в две недели в течение по меньшей мере следующих 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю в течение первых 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю в течение первых 3 месяцев и один раз в две недели в течение по меньшей мере следующих 3 месяцев. В другом варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю в течение первых 3 месяцев, один раз в две недели в течение следующих 3 месяцев и один раз в месяц в последующем. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения антитело анти-CD19 вводят один раз в неделю в течение первых 3 месяцев, один раз в две недели в течение следующих 3 месяцев и один раз в месяц в последующем.

Показания и пациенты

В настоящем изобретении предлагается терапевтическая комбинация, содержащая антитело анти-CD19 и леналидомид, для применения при лечении пациента с гематологическим раком, при этом указанный пациент с гематологическим раком имеет

хронический лимфолейкоз (CLL), неходжкинскую лимфому (NHL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL). В другом варианте осуществления у указанного пациента с гематологическим раком имеется неходжкинская лимфома. В других вариантах осуществления настоящего изобретения неходжкинская лимфома выбрана из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы из лимфоидной ткани слизистых оболочек, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы. В других вариантах осуществления настоящего изобретения неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет диффузную В-крупноклеточную лимфому и не соответствует критериям проведения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и не соответствует критериям проведения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL), возникающую из низкодифференцированной лимфомы и не соответствует критериям проведения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В дополнительных вариантах осуществления неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (rr-DLBCL), возникающую из низкодифференцированной лимфомы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения у указанного пациента с гематологическим раком имеется диффузная В-крупноклеточная лимфома, при этом указанный пациент выбран на основании одного или большего количества из следующих критериев:

1. Возраст > 18 лет
2. Гистологически подтвержденный диагноз DLBCL
3. Должна быть предоставлена опухолевая ткань для централизованного гистопатологического анализа и корреляционных исследований..
4. Пациенты должны иметь:
рецидивирующее и/или рефрактерное заболевание
по меньшей мере одну двумерно измеримую PET-положительную локализацию заболевания (поперечный диаметр $\geq 1,5$ см и перпендикулярный диаметр $\geq 1,0$ см на исходном уровне)

получали по меньшей мере одну, но не более трех предшествующих системных схем лечения DLBCL, и при этом одна линия терапии должна была включать CD20-таргетную терапию

Классификация по Восточной объединенной онкологической группе от 0 до 2

5. Пациенты, которые, по мнению исследователя, не соответствуют критериям, или пациенты, не желающие получать интенсивную терапию спасения, включая ASCT

6. При скрининге пациенты должны соответствовать следующим лабораторным критериям:

абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$

количество тромбоцитов $\geq 90 \times 10^9/\text{л}$

общий билирубин сыворотки $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ или $\leq 5 \times \text{ULN}$ в случаях синдрома Жильбера или поражения печени лимфомой

аланинтрансаминаза, аспартатаминотрансфераза и щелочная фосфатаза $\leq 3 \times \text{ULN}$ или $< 5 \times \text{ULN}$ в случаях поражения печени

клиренс креатинина сыворотки ≥ 60 мл/мин

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

не быть беременной

воздерживаться от грудного вскармливания и донорства крови или ооцитов

согласиться на проведение тестов на беременность

обязаться продолжать воздерживаться от гетеросексуальных контактов или соглашаются использовать и быть в состоянии использовать контрацепцию с двойным барьером

8. Мужчины (если ведут половую жизнь с FCBP) должны использовать эффективный барьерный метод контрацепции воздерживаться от сдачи крови или спермы

9. По мнению исследователя, пациенты должны:

иметь возможность и желание получать адекватную профилактику и/или терапию тромбоэмболических осложнений

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет double-hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет triple-hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет double-hit или triple hit диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, возникшей в результате трансформации

низкодифференцированной лимфомы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения у указанного пациента с гемобластозом имеется диффузная В-крупноклеточная лимфома, при этом пациент исключен на основании одного или большего количества из следующих критериев:

1. Пациенты, которые имеют:

другой гистологический тип лимфомы

первичную рефрактерную DLBCL

генетические признаки «double/triple hit» в анамнезе

2. Пациенты, которые за 14 дней до Дня 1 введения дозы:

не прекратили получать CD20-таргетную терапию, химиотерапию, лучевую терапию, противоопухолевую терапию в рамках исследования или другую терапию, направленную против лимфомы

перенесли серьезную операцию или получили серьезную травму

получали живые вакцины.

нуждались в парентеральной антибиотикотерапии в связи с активными сопутствующими инфекциями

3. Пациенты, которые:

ранее получали CD19-таргетную терапию, или IMiDs® (например, талидомид, LEN)

перенесли ASCT в течение периода времени ≤ 3 месяцев до подписания информированного согласия.

ранее перенесли аллогенную трансплантацию стволовых клеток

имеют в анамнезе глубокий венозный тромбоз/эмболию и не желают/не могут получать профилактику венозных тромбоэмболических осложнений в течение всего периода лечения

одновременно получают другие виды противоопухолевого или экспериментального лечения.

4. Злокачественные новообразования помимо DLBCL в анамнезе, за исключением случаев, когда пациент не болел в течение ≥ 5 лет до скрининга.

5. Пациенты с:

положительным серологическим анализом на гепатит В и/или С.

установленной положительной серологической реакцией на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или наличием в анамнезе активной вирусной инфекции вирусом иммунодефицита человека

Вовлечение лимфомы ЦНС

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

Способ

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ожидаемая польза от терапевтического введения антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом представляет собой увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличение частоты объективных ответов (ORR), увеличение продолжительности ответа (DoR), увеличение общей выживаемости (OS) или увеличение времени до прогрессирования (TTP), или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ожидаемая польза от терапевтического введения анти-CD19 антитела в комбинации с леналидомидом представляет собой увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличение частоты объективных ответов (ORR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличение продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением антитела анти-CD20, увеличение общей выживаемости (OS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 или увеличение времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением антитела анти-CD20, или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ожидаемая польза от терапевтического введения антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом представляет собой

общую выживаемость без прогрессирования (PFS) продолжительностью по меньшей мере 8 месяцев, по меньшей мере 9 месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев или по меньшей мере 20 месяцев;

частоту объективных ответов (ORR) по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 80%;

продолжительность ответа (DoR) свыше по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца;

общую выживаемость (OS) по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 36 месяца, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев или по меньшей мере 54 месяца; или

комбинацию одного или большего количества из указанных выше элементов. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19

применяют в комбинации с фармацевтическим агентом, как описано в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ожидаемая польза от терапевтического введения антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом представляет собой увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 и химиотерапевтического агента, увеличение частоты объективных ответов (ORR) по сравнению с введением антитела анти-CD20 и химиотерапевтического агента, увеличение продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением антитела анти-CD20 и химиотерапевтического агента, увеличение общей выживаемости (OS) по сравнению с введением антитела анти-CD20 и химиотерапевтического агента или увеличение времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением антитела анти-CD20 и химиотерапевтического агента. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD20 представляет собой ритуксимаб или его биоаналог. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный химиотерапевтический агент содержит один или большее количество из следующих агентов: циклофосфамид, адриамицин, винкристин или преднизон.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения ожидаемая польза от терапевтического введения антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом представляет собой увеличение выживаемости без прогрессирования (PFS) по сравнению с введением R-CHOP, увеличение частоты объективных ответов (ORR) по сравнению с введением R-CHOP, увеличение продолжительности ответа (DoR) по сравнению с введением R-CHOP, увеличение общей выживаемости (OS) по сравнению с введением R-CHOP или увеличение времени до прогрессирования (TTP) по сравнению с введением R-CHOP.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанная ожидаемая польза от терапевтического введения антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом представляет собой улучшение одной или большего количества из следующих характеристик:

- выживаемость без прогрессирования (PFS),
- частота объективных ответов (ORR),
- продолжительность ответа (DoR),
- общая выживаемость (OS),
- время до прогрессирования (TTP).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное улучшение одной или большего количества из характеристик от (i) до (v) представлены в сравнении с лечением, включающим в себя антитело анти-CD20. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное улучшение одной или большего количества из характеристик от (i) до (v) представлены в сравнении с лечением, включающим в себя антитело анти-CD20 и химиотерапевтический агент. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело

анти-CD20 представляет собой ритуксимаб или его биоаналог. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное улучшение одной или большего количества из характеристик от (i) до (v) представлены в сравнении с лечением, включающим в себя антитело анти-CD20 и один или большее количество из следующих агентов: циклофосфамид, адриамицин, винкристин или преднизон. В дополнительном варианте осуществления указанное улучшение одной или большего количества из характеристик от (i) до (v) представлены в сравнении с лечением, включающим в себя R-CHOP.

В варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком, у которого прогнозируется положительный эффект от терапевтического введения антитела анти-CD19 и леналидомида, имеет хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), неходжкинскую лимфому (NHL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL). В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет неходжкинскую лимфому. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет неходжкинскую лимфому, которая выбрана из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы из лимфоидной ткани слизистых оболочек, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и получал одну, по меньшей мере одну, две или по меньшей мере две линии предшествующего лечения.. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и получал одну линию предшествующего лечения.. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и получал ритуксимаб в качестве предшествующего лечения. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и получал R-CHOP в качестве предшествующего лечения. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и получал две линии предшествующего лечения. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком

имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (rr-DLBCL), при этом пациент имеет тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB). В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (rr-DLBCL), при этом пациент имеет тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанному пациенту с гематологическим раком, с ожидаемой пользой от терапевтического введения антитела анти-CD19 и леналидомида, вводят антитело анти-CD19, содержащее область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), а также область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19 содержит переменную тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

и переменную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное антитело анти-CD19 содержит тяжелую цепь с последовательностью

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

и легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента с

гематологическим раком, имеющего *rr*-DLBCL, включающему введение субъекту антитела анти-CD19 и леналидомида.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к антителу анти-CD19 для применения в лечении пациента с гематологическим раком, имеющего *rr*-DLBCL, в комбинации с леналидомидом.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению антитела анти-CD19 в приготовлении лекарственного средства для лечения пациента с гематологическим раком, имеющего *rr*-DLBCL, при этом указанное лечение включает введение антитела анти-CD19 в комбинации с леналидомидом.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет *double-hit* диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет *triple-hit* диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет *double-hit* или *triple hit* диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, возникшей в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, возникающей в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы, при этом указанная низкодифференцированная лимфома включает, кроме прочего, фолликулярную лимфому или лимфому маргинальной зоны. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная диффузная В-крупноклеточная лимфома, возникающая в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы, представляет собой трансформированную фолликулярную лимфому или трансформированную лимфому маргинальной зоны. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, при этом такая диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой трансформированную лимфому. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, при этом такая диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой трансформированную индолентную лимфому. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком представляет собой пациента с гематологическим раком с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, при этом такая диффузная В-крупноклеточная лимфома трансформировалась из низкодифференцированной лимфомы или индолентной лимфомы.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому и не соответствует критериям применения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) и не соответствует критериям применения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанный пациент с гематологическим раком имеет рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL), возникающую из низкодифференцированной лимфомы и не соответствует критериям применения высокодозной химиотерапии (HDC) и/или аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT). В других вариантах осуществления настоящего изобретения неходжкинская лимфома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную диффузную В-крупноклеточную лимфому (rr-DLBCL) возникающую из низкодифференцированной лимфомы.

Последовательности антитела

Таблица 1:

	SEQ ID NO:	Аминокислоты
HCDR1	SEQ ID NO: 1	SYVMH
HCDR2	SEQ ID NO: 2	NPYNDG
HCDR3	SEQ ID NO: 3	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	SEQ ID NO: 4	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	SEQ ID NO: 5	RMSNLNS
LCDR3	SEQ ID NO: 6	MQHLEYPIT
VH	SEQ ID NO: 7	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSY VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTTYNEK FQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYC ARGTYYYGTRVFDYWG QGTLVTVSS
VL	SEQ ID NO: 8	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPD RFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLE YPITFGAGTKLEIK

Константный домен тяжелой цепи	SEQ ID NO: 9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
Константный домен легкой цепи	SEQ ID NO: 10	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
Полная тяжелая цепь	SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSY VMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEK FQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYC ARGTYYYGTRVFDYWGGQTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

Полная легкая цепь	SEQ ID NO: 12	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVN GNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVDP RFGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLE YPITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
--------------------	------------------	---

Демонстрационные примеры

Пример 1: MOR00208 плюс леналидомид при рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL) обычно имеют неблагоприятные исходы и ограниченные возможности лечения. MOR00208 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело анти-CD19 с усиленным Fc, которое продемонстрировало доклиническую активность и активность в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным злокачественным новообразованием. Было проведено клиническое исследование лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (DLBCL) с помощью MOR00208 в комбинации с леналидомидом.

Пациенты и дизайн исследования

Это открытое одностороннее многоцентровое исследование фазы 2 началось в марте 2016 года. Пациентов набирали до ноября 2017 г. в 35 центрах (дополнительное приложение) в 10 странах Европы и США. В исследование могли быть включены взрослые пациенты (старше 18 лет) с гистологически подтвержденной DLBCL (в том числе индолентной лимфомой с последующим рецидивом DLBCL), у которых возник рецидив в последствии или которые были рефрактерными по меньшей мере к одной, но не более трем системным схемам (с по меньшей мере одним препаратом анти-CD20) и которые не были кандидатами на высокодозную химиотерапию и последующую ASCT. Дополнительными критериями включения были следующие: надлежащая функция органов, общее состояние по шкале Восточной объединенной онкологической группы от 0 до 2 и измеримое заболевание на исходном уровне. Критериями невключения были следующие: любой другой гистологический тип лимфомы, «double/triple hit» DLBCL в анамнезе, если о ней уже известно, предшествующее лечение препаратом анти-CD19 или иммуномодулирующими агентами, такими как талидомид или леналидомид, или первично-рефрактерная DLBCL, определяемая как отсутствие ответа на лечение. или прогрессирование во время или в течение 6 месяцев терапии первой линии. До внесения поправок в протокол только пациенты, у которых в течение 3 месяцев после предыдущей схемы, содержащей препарат анти-CD20, возник рецидив, считались первично рефрактерными и исключались. Таким образом, пациенты с рецидивом или

прогрессированием между 3 и 6 месяцами от терапии первой линии были включены до внесения изменений в протокол и считались первично рефрактерными пациентами.

Лечение включало одновременное введение MOR00208 и леналидомида до 12 циклов (каждый по 28 дней) с последующей монотерапией MOR00208 (пациенты со стабильным заболеванием или лучше) до прогрессирования заболевания. MOR00208 вводили внутривенно в дозе 12 мг/кг в течение приблизительно 2 часов. Для циклов с 1 по 3, MOR00208 вводили еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22; дополнительную нагрузочную дозу вводили на день 4 цикла 1. Начиная с цикла 4, MOR00208 вводили каждые 14 дней, 22 в дни 1 и 15 каждого цикла. Леналидомид пациенты принимали самостоятельно перорально, начиная с 25 мг в дни с 1 по 21 каждого 28-дневного цикла. Ступенчатое снижение дозы (уменьшение на 5 мг/сут на каждом этапе, только один раз за цикл, без повторной эскалации) леналидомида разрешалось в случае токсичности, определенной протоколом.

Первичным критерием оценки была частота объективного ответа, определяемая как полный ответ плюс частичный ответ. Вторичные критерии оценки включали степень контроля заболевания (полный плюс частичный ответ плюс стабилизация заболевания), продолжительность ответа, время до следующего лечения, выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость, время до прогрессирования, частоту и тяжесть нежелательных явлений, а также иммуногенность (наличие антител анти-MOR00208), анализ фармакокинетики и биомаркеров (включая измерения В-, Т- и NK-клеток с течением времени, клетки-предшественника).

Анализ первичного критерия оценки проводился, когда все пациенты завершили как минимум 12 месяцев последующего наблюдения. Анализы эффективности основаны на полной аналитической выборке, включающей всех пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу как MOR00208, так и леналидомида; анализы безопасности основывались на данных тех пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Размер выборки определяли исходя из предположения, что комбинированное лечение может повысить частоту объективного ответа с 20% (монотерапия) до 35% (комбинированная терапия). Применяя точный биномиальный критерий с двусторонним уровнем значимости 5% и мощностью 85%, предполагаемый размер выборки составил 73 пациента. Предполагая, что показатель отсева составляет 10%, общий размер выборки составил 80 пациентов. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше (SAS Institute, Кэри, штат Северная Каролина).

Результаты:

В общей сложности был включен 81 пациент, который получил по меньшей мере одну дозу любого из исследуемых препаратов (и был оценен на предмет безопасности), а 80 получили по меньшей мере одну дозу как MOR00208, так и леналидомида (и были оценены на предмет эффективности). В общей сложности 30 (37,0%) пациентов успешно завершили 12 циклов терапии MOR00208 и леналидомидом, а 28 (34,6%) получали монотерапию MOR00208 на момент прекращения сбора данных.

Оцененная частота объективного ответа составила 60,0% (95% доверительный интервал [CI], от 48,4 до 70,8%), при этом 34 (42,5%) пациента достигли полного ответа и 14 (17,5%) пациентов достигли частичного ответа (**Таблица 2**). Общая согласованность между частотой объективных ответов как централизованно, так и по оценке исследователя составила 88,2%. Позитронно-эмиссионная томография, выполненная у 30/34 (88,2%) пациентов с полным ответом, во всех случаях подтвердила результаты компьютерной томографии. Уровень контроля заболевания составил 73,8% (95% CI, от 62,7 до 83,0% у 59 пациентов). Медиана времени до ответа (частичный или полный ответ) составило 2 месяца (от 1,7 до 16,8 месяцев), а медиана времени до полного ответа составило 7,1 месяца (от 1,7 до 17,0 месяцев). Анализ частоты объективного ответа по исходным характеристикам пациентов продемонстрировал высокие и стабильные показатели ответа в большинстве подгрупп (**Фигура 1**), включая тех пациентов, которые были рефрактерны к предшествующей терапии.

Таблица 2. Лучший объективный ответ (согласно независимому комитету радиологии/клинического обзора).

	MOR00208 плюс леналидомид (N=80)
Лучший объективный ответ, n (%)	
CR	34 (42,5%)
PR	14 (17,5%)
SD	11 (13,8%)
PD	13 (16,3%)
NE*	8 (10,0%)
PET-подтвержденный CR, n (%)	30 (37,5%)
ORR (CR+PR), n (%) [95% CI]	48 (60,0%) [48,4-70,8]
DCR (CR+PR+SD), n (%) [95% CI]	59 (73,8%) [62,7-83,0]

*У пациентов NE не было достоверных оценок ответа после исходного уровня.

CI, доверительный интервал; CR, полный ответ; DCR, уровень контроля заболевания; NE, не поддающийся оценке; ORR, частота объективных ответов; PET, позитронно-эмиссионная томография; PD, прогрессирующее заболевание; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание.

Медиана продолжительность ответа составила 21,7 месяца (95% CI, от 21,7 месяца до не достигнутого ответа), а 12-месячная продолжительность ответа составила 71,6% (95% CI, от 55,1 до 82,9%). Среди пациентов, достигших полного ответа, медиана продолжительности ответа еще не достигнута; 12-месячная и 18-месячная продолжительность ответа составила 93,2% (95% CI, 75,4-98,3%). Среди пациентов, достигших частичного ответа, медиана продолжительности ответа составила 4,4 месяца

(95% CI, от 2,0 до 9,1 месяца).

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,1 мес (95% CI, от 5,7 мес до не достигнутого прогрессирования). Пациенты без прогрессирования через 12 месяцев (50,2% [95% CI, 37,9-61,2%]), как правило, не прогрессировали через 18 месяцев (45,8% [95% CI, 33,4-57,4%]). Медиана выживаемости без прогрессирования после отмены леналидомида составила 12,7 мес (95% CI, от 2,3 мес до не достигнутого прогрессирования). Медиана общей выживаемости еще не достигнута; 73,7% (95% CI, от 62,2 до 82,2%) пациентов были живы через 12 месяцев.

Безопасность

Медиана продолжительности экспозиции исследуемого препарата составила 9,3 месяца (диапазон от 0,2 до 32,1 месяца); медиана продолжительности экспозиции комбинированного лечения или леналидомида составила 6,2 месяца (диапазон от 0,1 до 12,5 месяцев), а монотерапии MOR00208 (после прекращения приема леналидомида) - 4,1 месяца (диапазон от 0,1 до 20,8 месяцев).

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, наблюдались у 81 (100%) пациента. Наиболее частым нежелательным эффектом, возникшим в ходе лечения (все степени), и наиболее частым нежелательным явлением 3 степени или выше была нейтропения, возникшая у 40 (49,4%) и 39 (48,1%) пациентов соответственно. Нейтропения купировалась с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у 36 (44,4%) пациентов, и у большинства (81% с нейтропенией степени 3/4) уровень восстановился до исходного в течение 1 недели. Следующими наиболее частыми явлениями степени 3 или выше были тромбоцитопения (14 [17,3%] пациентов), фебрильная нейтропения (10 [12,3%]), лейкопения (семь [8,6%]), анемия (шесть [7,4%]) и пневмония/легочная инфекция (шесть [7,4%]). Большинство негематологических нежелательных явлений относились к 1 и 2 степени; диарея была наиболее распространенной, она наблюдалась у 27 (33,3%) пациентов (девять [11,1%] со степенью 2 и один [1,2%] со степенью 3) со средней продолжительностью 8 дней. У 29 (35,8%) пациентов наблюдались различные типы сыпи, большинство из которых были степени 2 или ниже. Инфузионные реакции (все 1 степени) наблюдались у 5 (6,2%) пациентов. Все эти реакции возникали один раз во время первой инфузии, при этом прерывания инфузии не требовалось.

Серьезные нежелательные явления регистрировались у 41/81 (50,6%) пациентов, из которых у 15/81 (18,5%) исследователи подозревали, что они связаны с лечением; в первую очередь это были инфекции (восемь [9,9%]) или фебрильная нейтропения (четыре [4,9%]).

В общей сложности 14 из 81 (17,3%) пациентов прекратили прием леналидомида и/или MOR00208 из-за нежелательных явлений в любой момент исследования. У семи (8,6%) пациентов отмечалось нежелательное явление, представляющее особый интерес (определено протоколом): трое - с усугублением клинических проявлений опухоли (по одному от 1 до 3 степени), один - с базально-клеточной карциномой 2 степени и трое - с

аллергическим дерматитом 3 степени.

Было зарегистрировано 30 (37,0%) смертей, восемь из которых произошли во время исследуемого лечения и 22 - после лечения. Двадцать три случая смерти были связаны с прогрессированием лимфомы, а семь не были связаны с прогрессированием заболевания. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения и приведшие к смерти, произошли у четырех пациентов (внезапная смерть, дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия), ни одно из которых исследователи не сочли связанным с исследуемым лечением.

После прекращения приема леналидомида (начиная с цикла 13 в соответствии с протоколом или ранее в случае токсичности) частота и тяжесть нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, снижались при монотерапии MOR00208; нейтропения 3-й или 4-й степени наблюдалась у 6/51 (11,8%) пациентов в течение этой фазы. В целом, нежелательные явления 3 или 4 степени были зарегистрированы у 56/81 (70,0%) пациентов до отмены леналидомида по сравнению с 15/51 (29,4%) пациентами после отмены леналидомида.

Заключение

В этой популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, не соответствующей критериям проведения трансплантации стволовых клеток, комбинированное лечение MOR00208 и леналидомидом обусловило общий объективный ответ у 60% пациентов и полный ответ у 42,5%. Кроме того, ответы были длительными, со средней продолжительностью ответа 21,7 месяца. Среди пациентов с полным ответом 18-месячная продолжительность ответа составила 93,2%. При медиане наблюдения почти 20 месяцев медиана общей выживаемости не была достигнута. В контексте других недавно опубликованных исследований лекарственных препаратов в аналогичных группах результаты, полученные авторами, указывают на многообещающий вариант лечения; в частности, поскольку в предыдущих исследованиях сообщалось о частоте объективных ответов 26% (SCHOLAR-1) (Blood 130, 1800-1808, 2017), 33% для леналидомида плюс ритуксимаб (Leukemia 27, 1902-1909, 2013), 25% для монотерапии ибрутинибом (Nat. Med. 21, 922-926, 2015) и 28% для монотерапии леналидомидом (Clin. Cancer Res. 23, 4127-4137, 2017).

Исследование L-MIND указывает на преимущества, обеспечиваемые добавлением MOR00208 к леналидомиду, учитывая, что монотерапия леналидомидом продемонстрировала частоту объективных ответов от 27,5 до 35% у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной агрессивной неходжкинской лимфомой (включая DLBCL) (Clin. Cancer Res. 23, 4127-4137, 2017; Ann. Oncol. 22, 1622-1627, 2011; J. Clin. Oncol. 26, 4952-7, 2008), а монотерапия MOR00208 продемонстрировала частоту объективных ответов 26% при рецидивирующей или рефрактерной DLBCL (Ann. Oncol. 29, 1266-1272, 2018). Более высокая активность L-MIND, скорее всего, основана на дополнительном механизме действия обоих агентов; наблюдаемое увеличение числа NK-

клеток после лечения - в результате опосредованного леналидомидом снижения порога активации (Blood 126, 50-60, 2015) - может быть фактором, отвечающим за эту синергию. CD19, по-видимому, является пригодной альтернативной целью у пациентов, которые не были излечены с помощью предшествующей иммунохимиотерапии на основе анти-CD20, и в настоящее время продолжается рандомизированное исследование фазы 2/3 для изучения комбинации MOR00208 с химиотерапией у пациентов, ранее получавших ритуксимаб (NCT02763319).

Полученные данные этого исследования подтверждают возможность применения MOR00208 в комбинации с леналидомидом в качестве эффективного, хорошо переносимого варианта без химиотерапии для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, не соответствующей критериям для ASCT.

Пример 2: MOR00208 плюс леналидомид в подгруппах с рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Из 81 зарегистрированного пациента 80 пациентов получили MOR00208+LEN и были включены в полный набор для анализа (FAS) для оценки эффективности. Медиана периода наблюдения составила 17,3 месяца. В FAS, ORR составила 60,0% (95% доверительный интервал [CI]: 48,4-70,8). (Таблица 3). Частота полного ответа составила 42,5% (n=34/80), из которых 88,2% (n=30/34) были подтверждены с помощью PET. Медиана времени до ответа (PR или CR) составила 2,0 месяца, а медиана времени до CR составила 7,1 месяца. Медиана DOR составила 21,7 месяца (95% CI: 21,7 - не достигнуто [NR]); медиана PFS составила 12,1 месяца (95% CI: 5,7-NR); а медиана общей выживаемости была NR (95% CI: 18,3 - NR) с медианой наблюдения 19,6 месяцев. 12-месячные показатели DOR и OS составили 71,6% (95% CI: 55,1-82,9). (Таблица 3) и 73,7% (95% CI: 62,2-82,2) (Таблица 3), соответственно.

При анализе подгрупп, пациенты с CR в качестве лучшего объективного ответа (BOR) имели лучшие результаты, чем пациенты с PR: медиана DOR, NR (95% CI: 21,7 - NR) против 4,4 месяцев (95% CI: 2,0-9,1); 12-месячный показатель DOR, 93,2% (95% CI: 75,4-98,3) против 14,4% (95% CI: 1,1-43,7); и 12-месячный показатель OS, 97,1% против 76,9%.

Пациенты с одной предшествующей линией терапии имели тенденцию к лучшим исходам, чем пациенты с ≥ 2 предшествующими линиями: ORR, 70,0% против 50,0%; и 12-месячный показатель OS, 86,9% против 60,1%. Тем не менее, 12-месячный показатель DOR был одинаковым независимо от количества предшествующих линий (одна предшествующая линия: 70,5% [95% CI: 47,2-85,0] против ≥ 2 предшествующих линий: 72,7% [95% CI: 46,3-87,6]).

Для пациентов, которые были рефрактерны к первичной терапии или их последней линии терапии, наблюдались такие же ORR, как и у нерепрактерных пациентов (60,0% против 60,0%); 12-месячный показатель DOR был сходным независимо от рефрактерного статуса к последней терапии; и 12-месячные показатели OS были выше у нерепрактерных пациентов (Таблица 3).

Как и ожидалось, у пациентов с низким/низко-промежуточным баллом Международного прогностического индекса (IPI) исходы были лучше, чем у пациентов со средне-высоким/высоким баллом: ORR, 70,0% против 50,0%; 12-месячный показатель DOR, 86,5% против 50,4%; и 12-месячный показатель OS, 87,0% против 59,9%.

Основываясь на алгоритме Ганса, обнадеживающие результаты были зарегистрированы у пациентов с DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) (n=37), а результаты были даже лучше у пациентов с не-GCB DLBCL (n=21): ORR, 48,6% по сравнению с 71,4%; 12-месячный показатель DOR, 53,5% против 83,1%; и 12-месячный показатель OS, 65,4% против 84,2% (**Таблица 3**). Учитывая, что монотерапия леналидомидом исторически менее активна в подгруппе GCB (Clin. Cancer Res. 23, 4127-4137, 2017; Oncologist 21, 1107-12, 2016; Annals of Oncology 26, 2015), эти результаты свидетельствуют о большей активности и синергизме комбинации MOR00208 плюс леналидомид.

Таблица 3. Анализы подгрупп от L-MIND.

Подгруппа	N	ORR, % (95% CI)	12-месячный показатель DOR, % (95% CI)	12- месячный показатель PFS, % (95% CI)	12-месячный показатель OS, % (95% CI)
Полный набор для анализа	80	60,0 (48,4- 70,8)	71,6 (55,1- 82,9)	50,2 (37,9- 61,2)	73,7 (62,2- 82,2)
IPI балл					
Низкий/низко- средний	40	70,0 (53,5- 83,4)	86,5 (62,9- 95,6)	68,6 (51,1- 80,9)	87,0 (71,6- 94,4)
Средне- высокий/высокий	40	50,0 (33,8- 66,2)	50,4 (26,0- 70,5)	30,2 (15,7- 46,1)	59,9 (42,4- 73,6)
Первичная рефрактерность					
Да	15	60,0 (32,3- 83,7)	44,4 (13,6- 71,9)	29,6 (9,3- 53,6)	53,3 (26,3- 74,4)
Нет	65	60,0 (47,1- 72,0)	77,8 (58,6- 88,9)	54,7 (40,7- 66,8)	78,6 (66,0- 87,0)
Рефрактерный к последней линии					
Да	35	60,0 (42,1- 76,1)	70,6 (45,8- 85,6)	44,8 (27,9- 60,4)	59,0 (40,7- 73,3)
Нет	45	60,0 (44,3- 74,3)	71,7 (46,8- 86,5)	54,5 (36,9- 69,1)	85,6 (70,6- 93,2)
Количество предшествующих					
	41	70,7 (54,5- 83,9)	67,7 (45,0- 82,7)	58,8 (41,0- 72,9)	87,2 (72,0- 94,5)

линий 1 ≥2		48,7 (32,4-65,2)	77,0 (49,7-90,7)	40,8 (24,3-56,6)	59,0 (41,4-73,0)
Клетка-предшественник (по ИНС) GCB He-GCB	36 20	50,0 (82,9-67,1) 75,0 (50,9-91,3)	53,5 (27,9-73,6) 83,1 (47,2-95,5)	37,0 (20,5-53,5) 73,0 (46,7-87,8)	64,4 (45,8-78,0) 83,3 (56,8-94,3)
Лучший объективный ответ PR CR	14 34	N/A N/A	14,4 (1,1-43,7) 93,2 (75,4-98,3)	20,5 (6,5-64,3) 97,0 (91,3-100)	76,9 (57,1-100) 97,1 (91,5-100)

DOR, продолжительность ответа; ИНС, иммуногистохимия; GCB, В-клетки зародышевого центра; IPI, Международный прогностический индекс; N/A, не применимо; ORR, частота объективных ответов; OS, общая выживаемость; PFS, выживаемость без прогрессирования.

В целом, комбинация MOR00208+LEN с последующей монотерапией MOR00208 демонстрирует обнадеживающую активность с длительными ответами у пациентов с R/R DLBCL, не соответствующим критериям для ASCT. L-MIND включает значительное количество подгрупп пациентов с плохим прогнозом. Хотя влияние этих факторов риска очевидно, клиническая активность MOR00208+LEN у этих пациентов является многообещающей, особенно у тех, кто был рефрактерен к предшествующей терапии.

Пример 3: Обновленный MOR00208 плюс подгруппы леналидомида

Пациенты в исследовании L-MIND имели медиану возраста 72 года (диапазон 41-86) на момент включения и получали в среднем 2 (диапазон 1-4) предшествующих линий терапии. Все пациенты получали R-CHOP или эквивалентную химиоиммунотерапию до включения в исследование. Благодаря наличию дополнительных данных из централизованного патогистологического анализа двух пациентов, исходные характеристики пациентов для клеток-предшественников с помощью иммуногистохимии и профилирования экспрессии генов были обновлены после первичного анализа (Таблица 4). В каждой группе было по одному пациенту с double- и triple-hit DLBCL.

Подгруппы пациентов, представляющие клинический интерес, включали 15 пациентов (18,5%) с первично-рефрактерным заболеванием, 34 пациента (42,0%) с заболеванием, рефрактерным к ритуксимабу, и 36 пациентов (44,4%), которые были рефрактерными к их последней терапии. Большинство пациентов, которые были рефрактерными к их последней линии терапии, получали две предшествующие линии лечения (71,4%), а последняя предшествующая линия включала химиотерапию у 94,4% и

ритуксимаб у 80,0% пациентов. Исходные характеристики в рефрактерных подгруппах в целом были сопоставимы с общей популяцией (Таблица 4), хотя пациенты в рефрактерных подгруппах с большей вероятностью имели повышенный уровень лактатдегидрогеназы и В-клеток-предшественников зародышевого центра по данным иммуногистохимии.

Таблица 4. Обновленные исходные характеристики и подгруппы пациентов, представляющие клинический интерес.

	Все пациенты	Первичное рефрактерное заболевание	Рефрактерное к ритуксимабу заболевание	Рефрактерность к последней терапии
n	81	15	34	36
Медиана возраста, годы (диапазон)	72 (41-86)	73 (48-82)	72,5 (41-82)	72,5 (41-82)
Возраст > 70 лет, n (%)	45 (56)	9 (60)	19 (56)	20 (56)
Медиана предшествующих курсов лечения (диапазон)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)
Стадия III/IV, n (%)	61 (75)	10 (67)	24 (71)	27 (75)
Повышение LDH, n (%)	45 (56)	10 (67)	22 (65)	25 (69)
ИPI 3-5, n (%)	41 (51)	8 (53)	19 (56)	21 (58)
Предшествующая ASCT, n (%)	9 (11)	0	3 (9)	4 (11)
Клетка-предшественник (по ИHC), n (%)				
GCB	39 (48)	12 (80)	21 (62)	21 (58)
Не-GCB	22 (27)	1 (7)	6 (18)	8 (22)
Неизвестно	20 (25)	2 (13)	7 (21)	7 (19)
Клетка-предшественник (профилирование экспрессии генов), n (%)				
GCB	8 (10)	2 (13)	5 (15)	5 (14)
ABC	20 (25)	5 (33)	8 (24)	8 (22)
Не классифицировано	6 (7)	1 (7)	1 (3)	4 (11)
Не подлежит оценке	5 (6)	2 (13)	3 (9)	3 (8)
Отсутствует	42 (52)	5 (33)	17 (50)	16 (44)
Пациенты с	4 (5)	1 (7)	2 (6)	2 (3)

трансформированной	2 (3)	1 (7)	0	1 (3)
лимфомой,* n (%)	1 (1)	0	0	0
В-клеточная лимфома (фолликулярная лимфома)	1 (1)	0	0	1 (3)
Лимфома маргинальной зоны				
NHL, неутонченная гистология				
Случай, описанный по данным централизованного патогистологического анализа				

Из записей в истории болезни для семи пациентов с трансформированной лимфомой и в качестве текущего состояния здоровья (продолжающееся в цикле 1, день 1) для одного пациента с В-клеточной лимфомой. Рефрактерные подгруппы могут перекрываться. Первично-рефрактерное заболевание, определяемое как прогрессирование во время лечения первой линией и/или ответ PD или SD на лечение первой линией или PD в течение 6 месяцев после завершения лечения первой линией. Рефрактерность к ритуксимабу определяется как PD или SD к любой схеме, содержащей ритуксимаб, или PD во время или в течение 6 месяцев после завершения любой линии терапии, содержащей ритуксимаб. Рефрактерность к последней терапии определяется как PD или SD по отношению к последней назначенной терапии перед включением в исследование.

На основании анамнеза и патогистологического диагноза, установленного централизованно, у восьми пациентов была DLBCL, возникшая в результате трансформации низкодифференцированной лимфомы, и по одному пациенту с double- и triple-hit лимфомой. Из восьми пациентов с трансформированной лимфомой у четырех развился PR и у трех - CR. Пациент с double-hit лимфомой (транслокации MYC и BCL2) был рефрактерным к своей последней линии терапии перед L-MIND (R-дексаметазон-цитарабин-цисплатин) и достиг PR. Пациент с triple-hit лимфомой (транслокации MYC, BCL2 и BCL6) ранее имел CR в течение 4,5 месяцев в ответ на R-CHOP и начал прием тафаситамаба плюс леналидомид через 1 месяц после рецидива. Этот пациент имел CR в L-MIND с устойчивой ремиссией в течение > 30 месяцев. Графики «дорожек бассейна» для всех этих пациентов приведены на Фигуре 2. В целом, два пациента с double- и triple-hit лимфомой и семь из восьми пациентов с трансформированной лимфомой ответили на терапию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтическую комбинацию антитела анти-CD19 и леналидомида, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования заболевания у указанных пациентов.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело анти-CD19, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом указанное антитело анти-CD19 вводят в комбинации с леналидомидом, и при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования заболевания у указанных пациентов.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая леналидомид, для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, при этом леналидомид вводят в комбинации с антителом анти-CD19, и при этом указанное лечение продлевает общую выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования у указанных пациентов.

4. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-3 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанные пациенты с гематологическим раком получали одну линию предшествующего лечения, и при этом 12-месячная общая выживаемость составляет 80% или более.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 55% или более.

6. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-3 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанные пациенты с гематологическим раком получали две или большее количество линий предшествующего лечения и при этом 12-месячная общая выживаемость составляет 55% или более.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 35% или более.

8. Фармацевтическая композиция по одному из предшествующих пунктов для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанные пациенты с гематологическим раком имеют неходжкинскую лимфому, выбранную из группы, состоящей из фолликулярной лимфомы, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфомы из лимфоидной ткани слизистых оболочек, лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и мантийноклеточной лимфомы.

9. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-3 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанные пациенты с гематологическим раком имеют тип DLBCL с В-клетками зародышевого центра (GCB) и при этом 12-месячная общая выживаемость составляет 60% или более.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 35% или более.

11. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-3 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанные пациенты с гематологическим раком имеют тип DLBCL с В-клетками не из зародышевого центра (не-GCB) и при этом 12-месячная общая выживаемость составляет 80% или более.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что 12-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания составляет 70% или более.

13. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-12 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанное антитело анти-CD19 содержит область HCDR1, содержащую последовательность SYVMH (SEQ ID NO: 1), область HCDR2, содержащую последовательность NPYNDG (SEQ ID NO: 2), область HCDR3, содержащую последовательность GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), область LCDR1, содержащую последовательность RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), область LCDR2, содержащую последовательность RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), и область LCDR3, содержащую последовательность MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6).

14. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-13 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанное антитело анти-CD19 содержит вариабельную тяжелую цепь последовательности

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 7)

и вариабельную легкую цепь с последовательностью

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ
ID NO: 8).

15. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 1-14 для применения при лечении пациентов с гематологическим раком, отличающаяся тем, что указанное антитело анти-CD19 содержит тяжелую цепь, имеющую последовательность

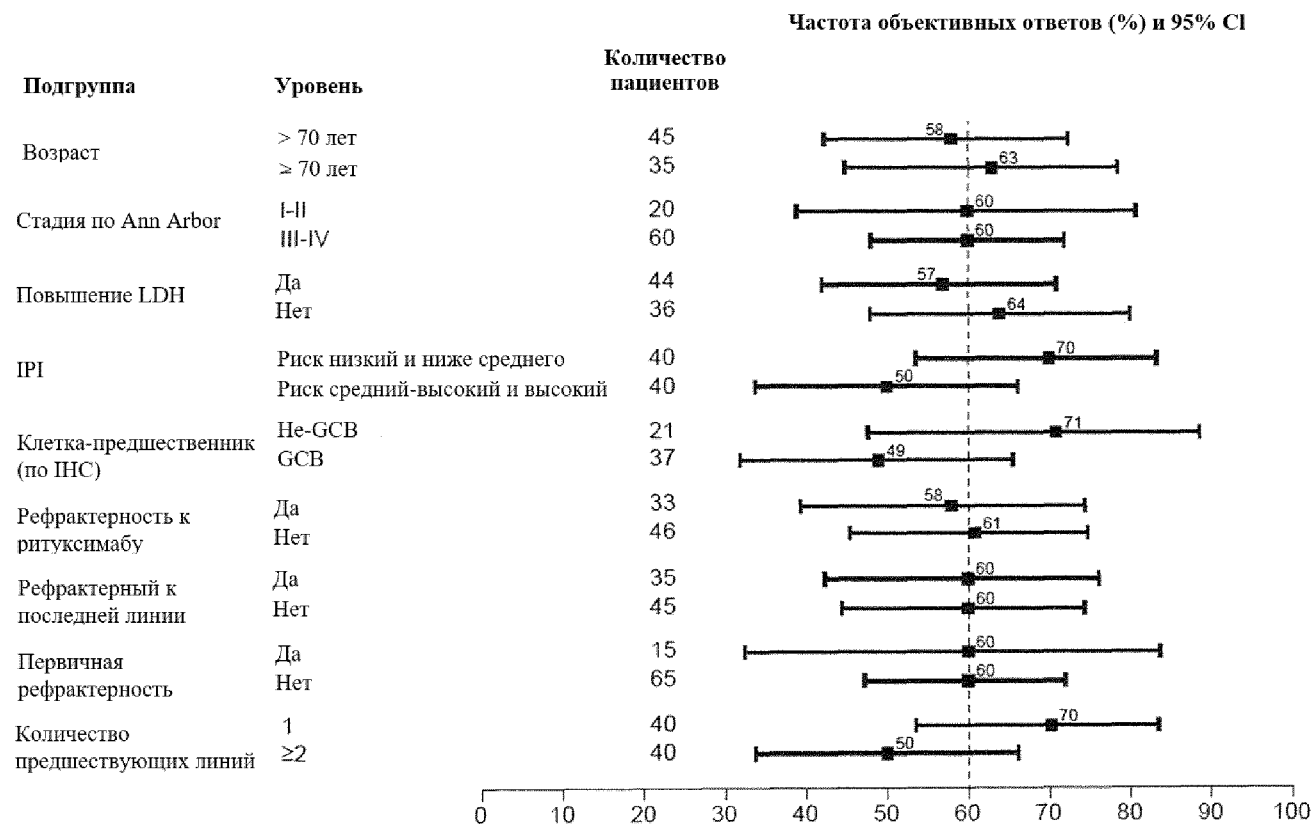
EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINP
YNDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYW
GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 11)

и легкую цепь с последовательностью

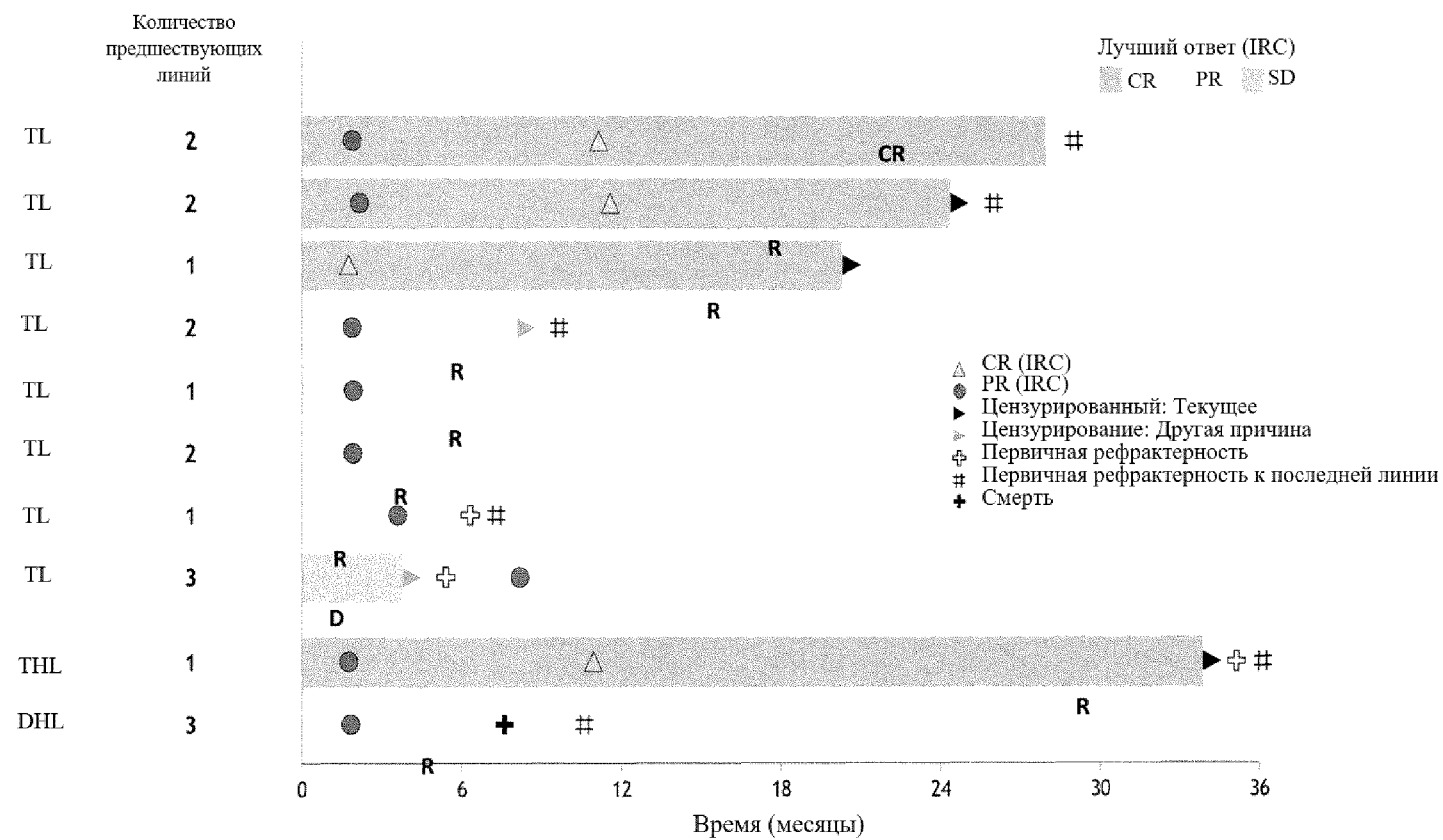
DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR
MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTISSELPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

16. Фармацевтическая композиция по одному из предшествующих пунктов для применения по одному из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное антитело анти-CD19 вводят по меньшей мере раз в две недели в количестве 12 мг/кг на дозу, а леналидомид вводят ежедневно в количестве 25 мг.

По доверенности



Фиг. 1



Фиг. 2

ЛЮБАЯ ССЫЛКА НА ФИГ. 4 СЧИТАЕТСЯ НЕСУЩЕСТВУЮЩЕЙ.