(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291399 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.15

(22) Дата подачи заявки
2020.12.03

(51) Int. Cl. ***A61K 31/415*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ВВЕДЕНИЕ ДОЗ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) **62/944,674; 63/077,996; 63/109,698**
(32) **2019.12.06; 2020.09.14; 2020.11.04**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/063089**
(87) **WO 2021/113497 2021.06.10**

(71) Заявитель:
ЛОКСО ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Брандхубер Барбара Джин, Ку Нора Чиэнь Еэ, Нанда Ниша, Смит Стивен Огуст, Цай Дональд (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Гизатуллина Е.М., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложен способ введения доз ингибитора BTK, (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении таких состояний, как рак и аутоиммунные заболевания.

202291399 A1

202291399 A1

ВВЕДЕНИЕ ДОЗ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Настоящее изобретение относится к применению (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения таких состояний, как рак и аутоиммунные заболевания.

Тирозинкиназа Брутона (BTK) является членом родственного src семейства цитоплазматических тирозинкиназ Tec. BTK играет ключевую роль в сигнальном пути B-клеточного рецептора антигена, который необходим для развития, активации и выживания нормальных лейкоцитов, известных как B-клетки. BTK также играет важную роль в пролиферации и выживании различных B-клеточных злокачественных новообразований. Следовательно, BTK является молекулярной мишенью, подходящей для лечения многочисленных B-клеточных лейкозов и лимфом, включая, например, индолентные и агрессивные зрелые B-клеточные неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому, B-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз и лимфому маргинальной зоны.

Также сообщалось, что B-клетки играют заметную роль в развитии хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ), опасном для жизни осложнении аллогенной трансплантации стволовых клеток, и это стимулирует проведение исследований направленной на B-клетки терапии для предотвращения и лечения хРТПХ. Ритуксимаб продемонстрировал смешанную эффективность при стероид-рефрактерной хРТПХ и может помочь предотвратить ее развитие. Кроме того, ковалентный ингибитор BTK, ибрутиниб, был одобрен в 2017 году FDA США для лечения рефрактерной хРТПХ.

Соединение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (далее именуемое «BTK-I») и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в WO17/103611 и WO2020/028258 в качестве селективных ингибиторов BTK.

Многие пациенты, которых лечат ингибиторами BTK по поводу рака и, в частности, рака, опосредованного BTK, становятся невосприимчивыми или устойчивыми к дальнейшему лечению или страдают непереносимостью лечения из-за рецидива или побочных эффектов, которые могут быть тяжелыми или даже опасными для жизни. Например, у пациентов, получавших ингибитор BTK, ибрутиниб, может развить

резистентность и/или непереносимость дальнейшего лечения. (Mato A., et al., “Toxicities and Outcomes of 616 Ibrutinib-Treated Patients in the United States: A Real-World Analysis”, Haematologica, 2018, 103(5), 874-879.) Для пациентов, у которых развивается устойчивость, повышение дозы ибрутиниба с целью преодоления этой устойчивости может быть неподходящим вариантом по причине ассоциированной с ибрутинибом токсичности, которая включает нейтропению, тромбоцитопению, диарею, анемию, мышечно-скелетную боль, сыпь, тошноту, синяки, усталость, кровоизлияние и лихорадку.

Как отмечено в публикации Mato (2018), для ибрутиниба наиболее распространенной причиной прекращения лечения во всех условиях являлась токсичность, на которую приходились 63,1% случаев прекращения применения в качестве препарата первой линии и 50,2% случаев прекращения применения при рецидивирующих/рефрактерных формах заболевания (R/R). Токсичность являлась наиболее распространенной причиной прекращения лечения в некоторых условиях, включая коммерческое применение и применение в клинических испытаниях (50% случаев прекращения коммерческого применения в качестве препарата первой линии, 77,7% случаев прекращения применения в клинических испытаниях в качестве препарата первой линии, 52,5% случаев прекращения коммерческого применения при R/R и 39,7% случаев прекращения применения в клинических испытаниях при R/R). Токсичность ибрутиниба, которая приводила к прерываниям его приема и прекращению лечения, включала артралгию, фибрилляцию предсердий, сыпь, цитопении, инфекцию, пневмонит, кровотечение и диарею. В литературе эта токсичность была объяснена как целевым ингибированием BTK, так и нецелевым ингибированием других киназ, таких как Tec. Следует отметить, что доля случаев прекращения лечения по причине прогрессирующего заболевания (ПЗ) была меньше: 15,8% в условиях применения в качестве препарата первой линии и 20,9% при R/R. 5,3% случаев прекращения лечения в условиях применения в качестве препарата первой линии и 5,0% в условиях R/R приходились на трансформацию Рихтера в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или лимфому Ходжкина. Интересно, что начальная доза ибрутиниба (420 мг в день по сравнению с < 420 мг в день) не коррелировала с долей пациентов, прекративших прием ибрутиниба по причине токсичности (51% по сравнению с 50%) или прогрессирования заболевания (19,6% по сравнению с 21,4%). Ретроспективный анализ исследования RESONATE показал худшую выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с R/R хроническим лимфоцитарным лейкозом при более низкой интенсивности дозы ибрутиниба и прерываниях его приема, длящихся более 7 дней, что позволяет

предположить, что прерывание лечения по причине токсичности может неблагоприятно влиять на результаты в долгосрочной перспективе. Акалабрутиниб, оказавшийся в доклинических исследованиях более селективным с точки зрения нецелевого ингибирующего действия в отношении BTK, чем ибрутиниб, был ассоциирован с более низкой общей частотой некоторых (например, фибрилляции предсердий, массивного кровотечения), но не других (например, цитопений, инфекции верхних дыхательных путей, диареи) видов токсичности в клинических испытаниях (Byrd, Furman et al. N Engl J Med (July 4, 2013), 369:32-42; Byrd, Harrington et al. N Engl J Med (January 28, 2016); 374:323-332).

По-прежнему остается потребность в обеспечении альтернативных методов лечения пациентов, страдающих от рака и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, остается потребность в обеспечении альтернативных методов лечения пациентов, страдающих от хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ). В частности, остается потребность в обеспечении альтернативных методов лечения пациентов, у которых развивается устойчивость к существующим методам лечения или их непереносимость, для обеспечения альтернативных ингибиторов BTK, обладающих активностью в отношении устойчивых мутантных форм BTK и обладающих лучшими профилями переносимости, или для обеспечения альтернативных методов лечения, которые обеспечивали бы максимальное ингибирование BTK с ограниченными нежелательными явлениями и меньшим количеством случаев прерывания приема или прекращения лечения.

Во время клинических испытаний с участием людей введение BTK-I не вызывало серьезных нежелательных эффектов, наблюдаемых с другими ингибиторами BTK, например ибрутинибом и акалабрутинибом, таких как фибрилляция предсердий, кровоизлияние, цитопения, сердечные аритмии наряду с тяжелой лейкопенией и нейтропенией, снижением количества тромбоцитов, количества ретикулоцитов и массы эритроцитов, что соответствовало подавлению функции костного мозга/токсическому воздействию на костный мозг. (Mato A., et al., “Toxicities and Outcomes of 616 Ibrutinib-Treated Patients in the United States: A Real-World Analysis”, Haematologica, 2018, 103(5), 874-879.) В период с 21 марта 2019 г. по 27 сентября 2020 г., для 7 уровней дозы в диапазоне от 25 мг 1 раз в день (QD) до 300 мг QD у 323 пациентов, единственные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения и наблюдаемые у $\geq$ 10% пациентов (n = 323), без рассмотрения их объяснения или степени, представляли собой усталость (n = 65, 20%), диарею (n = 55, 17%) и кровоподтеки (n = 42, 13%). У 121 подходящего для оценки эффективности пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), получавшего лечение cBTKi (медиана предшествующих

линий терапии = 4), частота общего ответа (ЧОО) составляла 62% (95% ДИ: 53-71) и возрастала до 84% у пациентов, наблюдаемых в течение ≥ 10 месяцев. ЧОО была сходной у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/малой лимфоцитарной лимфомой (CLL/SLL), у которых ранее наблюдали устойчивость к cBTKi (67%, 53/79), непереносимость cBTKi (52%, 22/42), заболевание, опосредованное мутантной в положении C481 формой BTK (71%, 17/24) и BTK дикого типа (66%, 43/65). У 52 подходящих для оценки эффективности пациентов с мантийноклеточной лимфомой (MCL), получавших лечение cBTKi, ЧОО составляла 52% (95% ДИ: 38-66). У всех, кроме 8, из 117 ответивших на лечение пациентов с CLL или MCL не происходило прогрессирования заболевания. Ответы на лечение также наблюдали при макроглобулинемии Вальденстрема (WM) (n = 19, ЧОО 68%) и фолликулярной лимфоме (FL) (n = 8, ЧОО 50%). Кроме того, случаи прерывания приема, снижения дозы и полной отмены препарата по причине связанных с ним нежелательных явлений (НЯ) наблюдали у 8,0% (у 26), 2,2% (у 7) и 1,5% (у 5) пациентов, соответственно.

Предсердные аритмии и кровоизлияние являются двумя серьезными НЯ, ассоциированными с прекращением приема ковалентных ингибиторов BTK. В общей выборке для оценки безопасности из 323 пациентов фибрилляцию/трепетание предсердий наблюдали только у 2 (0,6%) пациентов, причем оба явления были 2 степени тяжести и не считались связанными с BTK-I из-за наличия у обоих пациентов фибрилляции предсердий в анамнезе ранее. Только у 1 пациента произошло кровоизлияние 3 степени, субарахноидальное кровотечение, перенесенное во время велосипедной аварии. В общей сложности 18 пациентов прекратили прием предшествующего ингибитора BTK из-за токсичности в отношении сердечно-сосудистой системы (15) или кровотечения (3). Ни у кого не было повторения этих событий при использовании BTK-I.

В настоящем изобретении предложен способ лечения рака или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте реализации способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно способ представляет собой лечение рака. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно пациент является рецидивирующим или рефрактерным. Предпочтительно пациент ранее не подвергался лечению. Предпочтительно пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает

по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. Предпочтительно пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK. Предпочтительно пациент ранее получал одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал две противораковые терапии. Предпочтительно пациент ранее получал более двух противораковых терапий. В другом варианте реализации способ дополнительно включает одновременное, раздельное или последовательное введение ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) и/или терапии на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон (такая терапия называется «R-CHOP»). Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла

в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м ^{2} или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, включающему: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли, в режиме непрерывного ежедневного введения доз до прогрессирования BTK-опосредованного рака или возникновения неприемлемой токсичности, где терапевтически эффективное количество указанного соединения или его соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, при этом пролиферация и выживание активированных B-клеток ингибируются. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно пациент является рецидивирующим или рефрактерным. Предпочтительно пациент ранее не получал терапии. Предпочтительно

пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. Предпочтительно пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK. Предпочтительно пациент ранее получал одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал две противораковые терапии. Предпочтительно пациент ранее получал более двух противораковых терапий. В другом варианте реализации способ дополнительно включает одновременное, раздельное или последовательное введение ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) и/или терапии на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно

ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозепримерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб вводят либо в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, включающему пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа

после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно пациент является рецидивирующим или рефрактерным. Предпочтительно пациент ранее не получал терапии. Предпочтительно пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. Предпочтительно пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK. Предпочтительно пациент ранее получал одну противораковую терапию. Предпочтительно пациент ранее получал две противораковые терапии. Предпочтительно пациент ранее получал более двух противораковых терапий. В другом варианте реализации способ дополнительно включает одновременное, раздельное или последовательное введение ингибитора В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2) и/или терапии на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на

основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к соединению, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака или аутоиммунного заболевания, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до

примерно 600 мг. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м ^{2} или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе

примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни дни цикла, примерно 100 мг в дни 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день или вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем пациент является рецидивирующим или рефрактерным, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза

составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м ^{2} или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее не получал терапии. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем пациент ранее не получал терапии, и при этом соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих

циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной

дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой

BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо не вводят вообще во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг на 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или его соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее не получал противораковой терапии,

содержащей ингибитор BTK. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или его соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, и при этом указанное соединение или его соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-

й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или его соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или его соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, и при этом указанное соединение или его соль вводят одновременно, раздельно или

последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг в течение любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг в течение любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг в течение любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал две противораковые терапии. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, где пациент ранее получал две противораковые терапии, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на

основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400

мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал более двух противораковых терапий. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к соединению, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не возникнет неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не возникнет неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на

основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество указанного соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде

разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не возникнет неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество указанного соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно

ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб вводят либо в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного

количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе

агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в

дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество указанного соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее не получал противораковой терапии,

содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество указанного соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе

агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на

основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14

дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в

виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к соединению, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2

представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту,

страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а

затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного

количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из

любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-

й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения

или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-

й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее получал две противораковых терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й

день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования

пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде

разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем

ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении BTK-опосредованного рака, включающем пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе

примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение

четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500

мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получал по меньшей мере одну

противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, где пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и

ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее не получал противораковой терапии,

содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из

любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих

циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе

примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение

четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем изобретении также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, включающего пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли, в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование рака, опосредованного BTK, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно

ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1 и 2 день. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2

представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме

непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного

цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1 и 2 день. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе

примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение

четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, где пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно

ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективное количество соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2

представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения

или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного

цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно

вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде

разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем

ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, при этом указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе

агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых

последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и пациент является рецидивирующим или рефрактерным. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят

вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни

цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее не получал терапии. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее не получал терапии, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно

ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее

получал по меньшей мере одну противораковую терапию. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP.

Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и /или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный

пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в

течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м ^{2} в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против

CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не

вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получил две противораковые терапии. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, при этом указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, и при этом соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а

затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получил более двух противораковых терапий. Предпочтительно указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно указанное соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения рака, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, и при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного

цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо

проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно

BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в

равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов.

Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованны раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения

лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование рака, опосредованного BTK, или не произойдет неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения

или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из

любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м ^{2} в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14

дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получил по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, при этом указанное применение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не наступит прогрессирование BTK-опосредованного рака или возникнет неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-

опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-

й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в

равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й

день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения

лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо

проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно

BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в стационарном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в

равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных В-клеток; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов.

Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания

активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения

или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе

агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого

28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-

опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получил по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее получил по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из

любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания, ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания, ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP". Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания, ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания,

ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно

ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания, ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, при этом пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение

пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания, ингибирующего пролиферацию и/или выживание активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих

циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака, или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500

мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком,

терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в

дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех

пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной

дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а

затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP". Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-

й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1 и 2 день. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500

мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в количестве примерно мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно по 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент

ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному

ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2

представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически

эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе

агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих

циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, причем пациент является рецидивирующим или рефрактерным, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21

дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества

указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день

первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й

день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения

лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде

разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем

ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

при этом указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла, при этом ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2

в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил одну противораковую терапию, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0\text{-}24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения BTK-

опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию, и указанное применение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не возникнет неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного

ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем пациент ранее получил две противораковые терапии, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или его соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается AUC $_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из

любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла,

примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения BTK-опосредованного рака, причем указанный пациент ранее получил более двух противораковых терапий, где указанное лечение включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл;

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения; и

где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе

примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение

четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В одном варианте реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, дозу вводят 1 раз в день (QD). В другом варианте реализации дозу вводят два раза в день (BID). Предпочтительно дозу(ы), вводимую либо 1 раз в день, либо 2 раза в день, вводят ежедневно в течение 28-дневного цикла. 28-дневный цикл введения может быть повторен по решению поставщика медицинских услуг. После введения BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли в течение цикла пациенту может быть предоставлен перерыв в применении лекарственного средства, в течение которого пациент не получает BTK-I или его фармацевтически приемлемую соль. Время и продолжительность перерыва в приеме лекарств могут варьироваться в зависимости от поставщика медицинских услуг. Типичный перерыв в приеме лекарств может составлять 28 дней. 28-дневный цикл введения и перерывы в приеме лекарств могут повторяться так часто, как это будет сочтено предпочтительным или необходимым для пациента с точки зрения поставщика медицинских услуг.

В другом варианте реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, указанная доза выбрана из диапазона от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 150 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 175 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 200 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 225 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 250 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 275 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона

от примерно 300 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 120 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 125 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 150 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 175 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 200 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 225 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 250 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 275 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 300 мг до примерно 500 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 120 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 125 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 150 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 175 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 200 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 225 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 250 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 275 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 300 мг до примерно 400 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации доза выбирается в диапазоне от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана равной примерно

300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана равной примерно 300 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана из диапазона от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана равной примерно 200 мг. В другом варианте реализации указанная доза выбрана равной примерно 200 мг и вводится в виде двух таблеток по 100 мг. В другом варианте реализации доза выбирается в диапазоне от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации доза выбрана в пределах от примерно 125 мг до примерно 150 мг. В другом варианте доза выбрана равной примерно 150 мг. В другом варианте реализации доза выбрана равной примерно 150 мг, и ее вводят в таблетке на 100 мг вместе с таблеткой на 50 мг.

В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет примерно 250 мг. В другом варианте реализации максимальная суточная доза составляет примерно 300 мг.

В настоящем документе также предложен способ снижения дозы соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для пациента, нуждающегося в этом, где начальная доза BTK-I может быть снижена на 50 мг, затем на 100 мг, а затем на 150 мг (например, начальную дозу 200 мг снижают до дозы 150 мг, до дозы 100 мг и затем до дозы 50 мг). Предпочтительно снижение дозы обусловлено токсичностью. Предпочтительно снижение дозы связано с клинически значимым нежелательным явлением. Предпочтительно снижение дозы обусловлено непереносимостью. Предпочтительно непереносимость связана с лекарственным взаимодействием. Предпочтительно непереносимость связана с воздействием пищи.

В настоящем документе также предложен способ снижения дозы соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для пациента, нуждающегося в этом, где начальная доза BTK-I может быть снижена на 100 мг, а затем на 150 мг (например, начальную дозу 200 мг снижают до 100 мг и затем до 50 мг).

Предпочтительно снижение дозы обусловлено токсичностью. Предпочтительно снижение дозы связано с клинически значимым нежелательным явлением. Предпочтительно снижение дозы обусловлено непереносимостью. Предпочтительно непереносимость связана с лекарственным взаимодействием. Предпочтительно непереносимость связана с воздействием пищи.

В другом варианте реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак выбран из: В-клеточного злокачественного новообразования, В-клеточной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы (MCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), неходжкинской лимфомы (NHL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны (MZL), активированной В-клеточной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ABC-DLBCL), фолликулярной лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза и В-клеточной неходжкинской лимфомы (В-клеточной NHL). В еще одном варианте реализации рак выбран из: диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), MCL, CLL, NHL, SLL, CLL/SLL, макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы маргинальной зоны. В еще одном варианте реализации рак выбран из MCL, CLL, SLL, CLL/SLL и NHL. Предпочтительно пациент имеет BTK дикого типа. Предпочтительно пациент имеет мутацию C481S BTK.

В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL, и доза составляет от

примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой

В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от

примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL низкой степени злокачественности с трансформацией Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением центральной нервной системы (ЦНС) или является первичной лимфомой ЦНС. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В

другом варианте реализации рак представляет собой B-клеточную NHL с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit". В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от

примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL "double hit", и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с

двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL с двойным экспрессированием, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, у пациента после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент

перенес трансплантацию стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. Предпочтительно стволовые клетки являются аутологичными. Предпочтительно стволовые клетки являются аллогенными.

В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, и пациент находится на стадии после терапии CAR-T. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, рак развивается после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой DLBCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (В-клеточный PLL). В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой В-клеточный PLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак

представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте

реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой бластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой небластоидную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от

примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой плеоморфную MCL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14). В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL со

сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14), и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и пациент находится на стадии после терапии CAR-T. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, рак возникает после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после терапии CAR-T, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток. В другом варианте реализации рак

представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, рак представляет собой посттрансплантацию стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. Предпочтительно стволовые клетки являются аутологичными. Предпочтительно стволовые клетки являются аллогенными.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и у пациента имеется делеция 17p. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента

имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и у пациента имеется делеция TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак

представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и у пациента имеется мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В

другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, и у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза

составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MCL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется мутация PLCg2. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте

реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от

примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой трисомию 12 CLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется трансформация Рихтера. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется делеция 17p. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13

и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется делеция TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL , у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у

пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак

представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется делеция 11q. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется немутировавший IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно

300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой v, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется мутация IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация

IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, и у пациента имеется мутация G101V BCL2. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак

представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации доза SLL составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется мутация PLCg2. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента

имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В

другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL с трисомией хромосомы 12, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется трансформация Рихтера. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом

варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется делеция 17p. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL у пациента с делецией 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 до примерно 150 мг. В

другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL у пациента с делецией 17p13 и мутацией TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется делеция TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом

варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно

225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется делеция 11q. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и

доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется немутировавший IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется мутация IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, и у пациента имеется мутация G101V BCL2. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак

представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В

другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется мутация PLCg2. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой

CLL/SLL, у пациента имеется мутация PLCg2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL с трисомией по 12 хромосоме, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется трансформация Рихтера. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у

пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется трансформация Рихтера, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется делеция 17p. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у

пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до

примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 17p13 и делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется делеция TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у

пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется мутация TP53. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от

примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация TP53, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется делеция 11q. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется делеция 11q, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется немутировавший IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно

300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутированный IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутированный IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутированный IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет немутировавший IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется мутация IGHV. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у

пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация IGHV, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, и у пациента имеется мутация G101V BCL2. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется

мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, пациент имеет мутацию G101V BCL2, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой CLL/SLL, у пациента имеется мутация G101V BCL2, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой MZL. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой MZL, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, при которой пациент имеет мутацию MYD88. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом

варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация MYD88, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и у пациента имеется мутация CXCR4. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у

пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, у пациента имеется мутация CXCR4, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, и пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой

макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема у пациента после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема, пациент находится на стадии после трансплантации стволовых клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг. Предпочтительно стволовые клетки являются аутологичными. Предпочтительно стволовые клетки являются аллогенными.

В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой

неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой неоплазмы плазматических клеток, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную

миелому, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой множественную миелому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте

реализации рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 225 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 250 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 275 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 150 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 175 мг до примерно 200 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 120 мг до примерно 150 мг. В другом варианте реализации рак представляет собой фолликулярную лимфому, и доза составляет от примерно 125 мг до примерно 150 мг.

В настоящем документе также предложен способ лечения MCL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал ингибитор BTK, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно

300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения MCL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации

суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере две противораковых терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию,

которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-

дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо ее не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200

мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20

вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб затем либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб либо затем вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб либо затем вводят в дозе примерно 500

мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере две противораковых терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе

агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб затем либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб затем либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, который ранее не получал противораковой терапии, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг

соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном, раздельном или последовательном введении с терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, и ритуксимаб либо затем вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день или вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

В настоящем документе также предложен способ лечения CLL/SLL у нуждающегося в лечении пациента, имеющего делецию 17p, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно

300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у нуждающегося в лечении пациента, включающий введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли одновременно, раздельно или последовательно с терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб.

В настоящем документе также предложен способ лечения лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, и ему требуется системная терапия, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом

варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложен способ лечения лимфомы маргинальной зоны у нуждающегося в лечении пациента, который ранее получал по меньшей мере одну терапию на основе агента против CD20, и ему требуется системная терапия, где указанный способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении MCL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал ингибитор BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении MCL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до

примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковых терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600

мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20

вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500

мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с

1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200

мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении ингибитора BCL-2 и терапии на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против

CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла.

Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до

примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее не получал противораковой терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно от 125 мг до 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента

против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят далее в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент имеет делецию 17p. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно

300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении макроглобулинемии Вальденстрема, при котором указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг одновременно, раздельно или последовательно с терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении лимфомы маргинальной зоны, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, и ему требуется системная терапия. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет

примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении лимфомы маргинальной зоны, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну терапию на основе агента против CD20, и ему требуется системная терапия. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения MCL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал ингибитор BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения MCL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят

пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, и при этом указанный пациент получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, при этом указанный пациент получал по меньшей мере две противораковые терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает

по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не

проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно

BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе

агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого

28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении ингибитора BCL-2 и терапии на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере две противораковые терапии, которые включают по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе

агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с ингибитором BCL-2 и терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и

ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят

пациенту в суточной дозе примерно от 120 мг и примерно 600 мг, при одновременном, раздельном или последовательном введении с терапией на основе агента против CD20, и при этом указанный пациент ранее не получал противораковой терапии. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно ингибитор BCL-2 вводят во время четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно терапию на основе агента против CD20 вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо не проводят вообще в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно BTK-I вводят ежедневно, начиная с 1-го дня, терапию на основе агента против CD20 проводят в 1-й день первого 28-дневного цикла или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем терапию на основе агента против CD20 либо проводят в 1-й день, либо вообще не проводят в течение каждого из любых последующих циклов, и ингибитор BCL-2 вводят в течение четвертого 28-дневного цикла. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб. Предпочтительно терапия на

основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни. Предпочтительно ритуксимаб вводят в день 1 +/- 3 дня первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в день 1 и 2. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят во время каждого из любых последующих циклов. Предпочтительно венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла, и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят в дозе примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, и венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов. Предпочтительно BTK-I вводят в дозе примерно 200 мг в день, ритуксимаб вводят в 1-й день первого 28-дневного цикла в дозе примерно 375 мг/м^2 или в виде разделенной дозы в 1-й и 2-й дни, а затем ритуксимаб либо вводят в дозе примерно 500 мг/м^2 в 1-й день, либо вообще не вводят в течение каждого из любых последующих циклов, а венетоклакс вводят в течение четвертого 28-дневного цикла в дозе примерно 20 мг в 1-7 дни цикла, примерно 50 мг в 8-14 дни цикла, примерно 100 мг в 15-21 дни цикла и примерно 200 мг в 22-28 дни цикла, а затем ежедневно вводят дозу примерно 400 мг для любых последующих циклов.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения CLL/SLL, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент имеет делецию 17p. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно

125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения Макроглобулинемия Вальденстрема, при которой указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг одновременно, раздельно или последовательно с терапией на основе агента против CD20. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I. Предпочтительно терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб.

Также в настоящем документе предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения лимфомы маргинальной зоны, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, и ему требуется системная терапия. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом

варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем документе также предложено применение соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения лимфомы маргинальной зоны, где указанное соединение или соль вводят пациенту в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг, и при этом пациент ранее получал по меньшей мере одну терапию на основе агента против CD20, и ему требуется системная терапия. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения хРТПХ у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте реализации способ включает введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте

реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Настоящее изобретение также относится к соединению, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения при лечении хРТПХ. Также в настоящем документе предложено соединение, которое представляет собой BTK-I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении хРТПХ, где указанное соединение или соль вводят в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, которое представляет собой BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения хРТПХ, где указанное соединение или соль вводят в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 150 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 200 мг. В другом варианте реализации суточная доза составляет примерно 300 мг. Предпочтительно соединение представляет собой BTK-I.

В другом варианте реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, аутоиммунное заболевание выбрано из: рассеянного склероза, волчанки,

синдрома Шегрена, ревматоидного артрита, вульгарной пузырчатки и буллезного пемфигоида.

В другом варианте реализации описанных в настоящем документе способов и применений BTK-I или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациентам в пероральной форме, предпочтительно в таблетках или капсулах. В одном предпочтительном варианте реализации каждая из таблеток или капсул содержит примерно 25 мг, или примерно 50 мг, или примерно 100 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли. Пациентам можно вводить одну или более таблеток или капсул, каждая из которых содержит одинаковое или разное количество BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли, чтобы обеспечить желаемую дозу.

В другом варианте реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, BTK-I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в сочетании с другими стандартными методами лечения пациентов. Стандартное лечение может включать одно или несколько из следующих действий: хирургическое вмешательство или иссечение всей опухоли или ее части, лучевую терапию и трансплантацию стволовых клеток.

В настоящем документе термин «лечить», «лечащий» или «лечение» относится к ограничению, замедлению, остановке или направлению в обратную сторону прогрессирования или тяжести существующего симптома или расстройства. Следует обратить внимание, что используемый в настоящем документе термин «лечение» взаимозаменяем с терминами «режим» и «терапия».

Используемый в настоящем документе термин «не получал терапии» относится к пациенту, ранее не получавшему какую-либо противораковую терапию для конкретного состояния. Также известно как лечение первой линии.

В настоящем документе термин «пациент» относится к человеку, который поражен определенным заболеванием, расстройством или состоянием. Предпочтительно термин «пациент» относится к человеку, страдающему раком.

Используемый в настоящем документе термин «системная терапия» относится к любому виду лечения рака, направленному на весь организм. Например, химиотерапия является наиболее распространенной формой системного лечения рака.

Используемый в настоящем документе термин «рецидив» относится к признакам прогрессирования заболевания в соответствии с критериями, определяемыми заболеванием, у пациента, у которого ранее был достигнут полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) в течение $\geq$ 6 месяцев (пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема (WM), имеющие

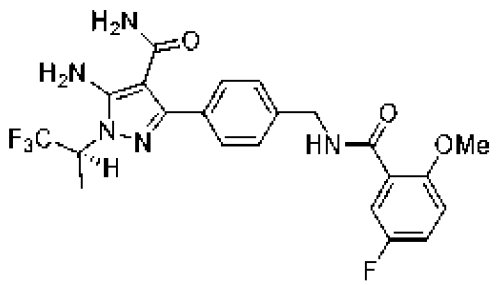
макроглобулинемию Вальденстрема в соответствии с международным семинаром по макроглобулинемии Вальденстрема (IWWM), у которых был определен незначительный ответ в течение ≥ 6 месяцев, также будут считаться рецидивирующими во время прогрессирования заболевания).

Используемый в настоящем документе термин «рефрактерный» относится к неэффективности лечения, определяемой менее чем ПО или ЧО (т.е. стабилизация заболевания (SD), отсутствие ответа, PD, связанная с PD смерть по любой причине) или прогрессирование в течение 6 месяцев после последней дозы терапии. Пациенты с WM с установленной IWWM, охарактеризованные незначительным ответом в течение ≥ 6 месяцев, также будут считаться рефрактерными на момент прогрессирования заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «IC_{90}» относится к концентрации лекарственного средства, необходимой для 90% ингибирования. IC_{90} представляет собой рабочий термин, зависящий от условий анализа.

Используемый в настоящем документе термин «непереносимость» или «непереносимость лечения» относится к пациентам, которые испытали: ≥ 1 степени 3 или ≥ 2 степени 2 негематологической токсичности, или ≥ степени 3 нейтропении с инфекцией или лихорадкой, или ≥ 1 степени 4 гематологической токсичности. Указанное выше обстоятельство привело к прекращению лечения на ≥ 14 дней без прогрессирования заболевания (у пациента могло развиться прогрессирование через 14 дней). Токсичность должна устраняться до степени ≤ 1 после прекращения терапии (Hallek, Cheson et al., "IWCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL." Blood, 2018, 131(25): 2745-2760.)

Соединение (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, также известное как 5-амино-3-[4-[[(5-фтор-2-метоксибензоил)амино]метил]фенил]-1-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиразол-4-карбоксамид, также известное как BTK-I, имеет структуру, показанную ниже как формула I.



Формула I.

В настоящем документе термин «цикл», «цикл введения» или «цикл лечения» относится к периоду лечения с применением лекарственного средства. Большинство химиотерапевтических способов лечения осуществляют в виде повторяющихся циклов. Длительность цикла зависит от проводимого лечения. Длительность большинства циклов варьирует от 2 до 6 недель. Количество лечебных доз, включенных в план каждого цикла, также варьирует в зависимости от ответа пациента и любых нежелательных явлений и определяется в медицинском учреждении. Большинство пациентов получат несколько циклов химиотерапии. BTK-I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить ежедневно в течение 28-дневного цикла. BTK-I или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить два раза в день в течение 28-дневного цикла.

В настоящем документе термин «1 раз в день» или «QD» относится к введению BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли один раз в течение 24-часового периода времени. Для ясности и в качестве примера, введение дозы 150 мг 1 раз в день означает введение 150 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли один раз в течение 24-часового периода.

В настоящем документе термин «два раза в день» или «BID» относится к двум введениям в течение 24-часового периода времени, как правило, но не всегда, с интервалом примерно 12 часов. Для ясности и в качестве примера, введение 150 мг два раза в день означает введение двух отдельных доз по 150 мг BTK-I или его фармацевтически приемлемой соли в течение примерно 24-часового периода, что в сумме составляет дозу 300 мг в течение 24-часового периода.

В настоящем документе термин «режим непрерывного ежедневного введения доз» относится к введению доз каждый день по определенному графику, например введение QD, начиная с 1 дня 28-дневного цикла. Последующие циклы могут быть назначены лечащим врачом.

В настоящем документе термин «прогрессирование BTK-опосредованного рака» или «прогрессирование заболевания» относится к периоду времени, в течение которого рак или заболевание ухудшились или распространились в организме. Такое прогрессирование может быть легко определено лечащим врачом.

В настоящем документе термин «неприемлемая токсичность» относится к токсичности, которую считают неприемлемой из-за ее тяжести и/или необратимости. Такая неприемлемость может быть легко определена лечащим врачом.

В настоящем документе термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которые при введении пациенту в виде однократной или многократной дозы обеспечивают желаемый эффект у пациента, проходящего диагностику или лечение.

В настоящем документе термин «примерно» относится к ± 5%.

В настоящем документе термин «AUC» относится к площади под фармакокинетической кривой. AUC является мерой количества лекарственного средства, которое попадает в кровоток пациента за определенный период времени после введения дозы.

В настоящем документе термин «BTK-опосредованное заболевание» относится к раку, лимфоме, лейкозу, аутоиммунному заболеванию, воспалительному заболеванию, гипериммунному состоянию или опосредованному BTK фиброзу.

В настоящем документе термин «BTK-опосредованный рак» относится как к B-клеточным лимфомам, так и к B-клеточному лейкозу. B-клеточные лимфомы относятся к лимфомам Ходжкина (также известным как ходжкинские) и лимфомам, не относящимся к лимфомам Ходжкина (также известным как неходжкинские), множественной миеломе и иммунопролиферативным заболеваниям. Конкретные примеры включают диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), DLBCL из активированных B-клеток (ABC-DLBCL), MCL, фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны (MZL), SLL и макроглобулинемию Вальденстрема. B-клеточный лейкоз включает CLL, острый лимфобластный лейкоз (ALL), B-клеточный пролимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз.

В настоящем документе термины «B-клеточная лимфома, не относящаяся к лимфомам Ходжкина», «B-клеточная неходжкинская лимфома», «B-клеточная NHL» относятся к раковому состоянию, хорошо известному специалистам в данной области техники. Это состояние представляет собой рак, который начинается в B-клетках. Примеры B-клеточной NHL включают, но не ограничиваются ими, DLBCL, ABC-DLBCL, MCL, MZL, CLL/SLL, макроглобулинемию Вальденстрема и фолликулярную лимфому.

Используемый в настоящем документе термин «противораковая терапия» или «противораковые терапии» относится к химиотерапии, лучевой терапии, хирургическому лечению, иммунотерапии, такой как терапия на основе агента против CD20, антителам, конъюгатам антител с лекарственными средствами, ингибиторам, представляющим собой

малые молекулы (например, ингибиторам BCL-2, ингибиторам mTOR, ингибиторам протеасом, ингибиторам PI3K или леналидомиду), трансплантации стволовых клеток (аутологической или аллогенной), siRNA, терапии с применением биспецифических антител/Т-клеток и терапии CAR-T-клетками. Если не указано иное, противораковая терапия может включать терапию на основе ингибитора BTK.

Используемый в настоящем документе термин «терапия на основе агента против CD20» относится к медицинскому лечению, которое включает использование антитела к CD20, например, ритуксимаба или обинутузумаба, или R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин гидрохлорид, винкристина сульфат и преднизон), или ингибитора CD20.

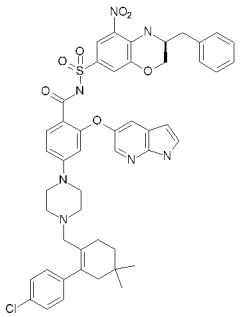
Используемый в настоящем документе термин «ингибитор BTK» относится к ингибитору тирозинкиназы, кодируемому геном BTK у людей. Примеры ингибиторов BTK включают ибрутиниб, акалабрутиниб, занабрутиниб и тирабрутиниб.

Используемый в настоящем документе термин «терапия на основе ингибитора BTK» или «режим на основе ингибитора BTK» относится к медицинскому лечению, которое включает применение ингибитора BTK.

Используемый в настоящем документе термин «ранее не получал терапии на основе ингибитора BTK» относится к отсутствию у пациента предварительного медицинского лечения, которое включает применение ингибитора BTK для конкретного состояния.

Используемый в настоящем документе термин «ингибитор BCL-2» относится к ингибиторам В-клеточной лимфомы 2. Примеры ингибиторов BCL-2 включают венетоклакс, BCL2-I и соединения, описанные в WO2018/027097, WO2019/210828, WO2017/132474, WO2019/139899, WO2018/127130 и WO2018/192462 и любые их фармацевтически приемлемые соли. Аналогично, BCL-2 и BCL2 используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

Соединение N-[[(3S)-3-бензил-5-нитро-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-7-ил]сульфонил]-4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогексен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамид, также известное как (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-бензил-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(4-((4'-хлор-5,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил)]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензамид, также известное как BCL2-I, имеет структуру, представленную ниже формулой II.



Формула II.

Используемый в настоящем документе термин «CLL/SLL» относится к хроническому лимфоцитарному лейкозу и/или малой лимфоцитарной лимфоме. CLL и SLL представляют собой одно и то же заболевание, но при CLL раковые клетки обнаруживаются в основном в крови и костном мозге. При SLL раковые клетки обнаруживаются в основном в лимфатических узлах. CLL/SLL представляет собой тип неходжкинской лимфомы.

Следующие неограничивающие примеры и анализы дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и его неожиданные преимущества.

Следующие исследования, анализы и результаты иллюстрируют неожиданные улучшения введения доз BTK-I в отношении ингибирования опухоли и фармакокинетики.

Следующие тесты и схемы клинических исследований дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует истолковывать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Некоторые сокращения определяются следующим образом: «BCA» относится к бицинхониновой кислоте; «DMEM» относится к среде Игла в модификации Дульбекко; «ДМСО» относится к диметилсульфоксиду; «DPBS» относится к забуференному фосфатом солевому раствору Дульбекко; «FBS» относится к эмбриональной бычьей сыворотке; «НЕК» относится к почке эмбриона человека; «ч» относится к часу или часам; «NCI CTCAE» относится к общепринятым критериям терминологии Национального института онкологии для нежелательных явлений; и «WT» относится к дикому типу.

Исследования на мышах *in vivo*

Во всех исследованиях испытуемые препараты вводили по отдельности или в комбинации, следуя различным режимам введения доз. В приведенной ниже таблице показаны тестируемое(ые) соединение(я), частота введения доз, используемая клеточная

линия, заболевание, модельный статус BTK (WT) или C481S) и штамм мыши для каждого исследования.

Человеческие клетки TMD8 BTK WT, TMD8 BTK C481S или клетки REC-1 вводят подкожно в правый бок мышей. Когда опухоли достигают среднего объема от 150 мм^3 до 400 мм^3, мышей рандомизируют в зависимости от объема их опухолей. Следующую дозу мышам вводят в течение 14-23 дней в зависимости от дизайна исследования. Эффективность соединений по отдельности или в комбинации в отношении ингибирования роста опухоли оценивают на основании изменений объема и массы опухоли после сбора в конце исследования. Кроме того, в исследованиях TMD8 концентрации испытуемых препаратов в плазме измеряют в несколько моментов времени после введения последней дозы.

Исследования *in vivo*

Исследование	Тестируемое соединение	Тестируемое соединение 2/частота	Клеточная линия	статус BTK	Заболевание	Штамм мыши
1	BTK-I/2 р. в день		TMD8	Дикий тип	DLBCL	Balb/c Scid
2	BTK-I/2 р. в день		REC-1	Дикий тип	MCL	Hsd-Athymic Nude-*Foxn* 1^{NU}
3	BTK-I/2 р. в день		TMD8 C481S	C481S	DLBCL	Balb/c SCID
4	BTK-I/2 р. в день	Венетоклакс/1 р. в день	TMD8	Дикий тип	DLBCL	Balb/c SCID
5	BTK-I/2 р. в день	Венетоклакс/1 р. в день	REC-1	Дикий тип	MCL	Hsd-Athymic Nude-*Foxn* 1^{NU}
6	BTK-I/2 р. в день	Венетоклакс/1 р. в день	TMD8 C481S	C481S	DLBCL	Balb/c SCID
7	BTK-I/2 р. в день	Ритуксимаб + CHO (циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, винкристина сульфат) (Q7D +P (преднизон)/QD(3/7) (в совокупности R-CHOP)	TMD8	Дикий тип	DLBCL	Balb/c SCID
8	BTK-I/2 р. в день	Обинутузумаб	TMD8	Дикий тип	DLBCL	Balb/c SCID

BID - 2 раза в день; QD - 1 раз в день; Q7D - каждые 7 дней; QD(3/7) - 3 дня подряд каждые 7 дней.

Все виды лечения хорошо переносились, и у мышей не наблюдали какой-либо значительной потери массы тела или клинических признаков. BTK-I эффективно ингибировал рост ксенотрансплантатных опухолей, индуцированных BTK дикого типа и BTK C481S. Во всех исследованных комбинациях большее ингибирование роста опухоли наблюдали в группах, где BTK-I вводили совместно с клинически одобренными агентами.

Ингибирующая активность BTK-I, направленная против аутофосфорилирования BTK в положении Y223, в отношении BTK дикого типа и мутантной формы C481S, экспрессируемых в клетках HEK293

Линии клеток HEK293, стабильно экспрессирующие BTK дикого типа и мутантную форму C481S, получали с использованием стандартных методов трансфекции. Для оценки эффективности ингибирования в клетках последние выращивали в среде DMEM + 10% ФБС + 1 мкг/мл пуромицина (полная ростовая среда) при 37 °C в CO_2-инкубаторе. Клетки собирали в соответствии со стандартными протоколами с использованием реагента TrypLE (Gibco, № по каталогу 12604-013), подсчитывали, ресуспендировали в полной ростовой среде и добавляли в 6-луночные планшеты для анализа в количестве 4 x 10^5 клеток/лунка в объеме 2 мл. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37 °C с 5% CO_2. На следующий день клетки обрабатывали BTK-I в течение 2 часов, для получения кривой зависимости «доза-эффект» из 6 точек готовили серию разведений 1:3 с конечными концентрациями, начинающимися с максимальной концентрации 300 нМ, и постоянной концентрацией ДМСО 0,5% (об./об.). Контрольные лунки содержали только 0,5% (об./об.) ДМСО (без контроля ингибирования). Все образцы исследовали в трех повторностях. После инкубации с соединением ростовую среду удаляли, клетки промывали фосфатно-солевым буфером Дульбекко (DPBS) (1X) (Gibco, № по каталогу 14190-144) и подвергали лизису в 1 мл реагента CelLytic™ M (Sigma, № по каталогу C2978), содержащего 1x коктейли ингибиторов фосфатаз и протеаз Halt (Pierce, № по каталогу 78442). Планшеты помещали на лед на 1 час при осторожном встряхивании и оставляли на ночь при -80 °C. На следующий день лизаты клеток помещали в пробирки объемом 1,5 мл и приводили в прозрачное состояние путем центрифугирования при 16000 g в течение 10 минут при 4 °C. Содержание белка в супернатантах количественно определяли с помощью набора реагентов BCA (Pierce, № по каталогу 23225), и супернатанты хранили при -80 °C. Образцы подвергали анализу с помощью системы Simple Western (Protein Simple) с использованием антител к фосфо-BTK (Y223) (Cell signaling Technologies (cst), № по каталогу 5082) и антител к BTK (cst, № по каталогу 8547). β-актин использовали в качестве контроля белковой нагрузки и детектировали с помощью обычного вестерн-блоттинга с антителом к β-актину (cst, № по каталогу 4970). Результаты анализа Simple Western обрабатывали с использованием программного обеспечения Compass (Protein Simple). Сигнал, соответствующий фосфорилированной в положении Y223 форме BTK, нормализовали к общему количеству

BTK, и рассчитывали значения IC_{50} с использованием 4-параметрической аппроксимации в программном обеспечении GraphPad Prism 7.04.

BTK-I ингибировал аутофосфорилирование BTK в положении Y223 как в белке дикого типа, так и в мутантном белке C481S со значениями IC_{50}, составляющими 8,6 ± 0,3 нМ и 8,8 ± 1,8 нМ, соответственно. BTK-I характеризуется IC_{90} 77,4 нМ, что эквивалентно примерно 806 нг/мл общего количества препарата в плазме человека, и характеризуется IC_{90} 79,2 нМ для C481S, что эквивалентно 824 нг/мл общего количества препарата в плазме человека.

Клинические исследования

Данное исследование представляет собой открытое многоцентровое исследование перорального применения BTK-I для оценки его безопасности и эффективности в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии у пациентов с CLL/SLL и NHL, для которых стандартное лечение оказалось неэффективным или непереносимым. Это исследование включает монотерапию, а также части комбинированного лечения. Часть монотерапии включает повышение дозы и применение установленной дозы в расширенной популяции в фазе 1, а также в фазе 2. Часть комбинированной терапии представляет собой фазу 1b (оценку безопасности и применение установленной дозы в расширенной популяции) для BTK-I в комбинации с венетоклаксом, с терапией агентом против CD20 или без нее. Повышение дозы в фазе 1 будет продолжаться до начала фазы 1b или фазы 2. Как только в фазе 1 будет определена рекомендуемая доза фазы 2 (RP2D), можно начинать набор пациентов в когорты комбинированной терапии фазы 1b и монотерапии фазы 2.

Фаза 1 (монотерапия BTK-I)

Основной целью части исследования, включающей повышение дозы и применение установленной дозы в расширенной популяции в фазе 1, является определение максимально переносимой дозы (МПД)/RP2D при пероральном применении BTK-I у пациентов, которые ранее получали лечение от CLL/SLL и B-клеточной NHL.

В исследование включают пациентов с гистологически подтвержденными CLL/SLL или B-клеточной NHL, для которых по меньшей мере две предшествующие стандартные схемы лечения, назначенные в комбинации или последовательно, оказались неэффективными или непереносимыми, или которые получали по меньшей мере одну содержащую ингибитор

BTK предшествующую схему лечения, где ингибитор BTK одобрен в качестве препарата первой линии.

BTK-I вводят в форме таблеток для перорального приема. Повышение дозы будет соответствовать схеме 3 + 3 начиная с дозы 25 мг QD (за которой следует 50 мг QD (когорта уровня дозы 2), 100 мг QD (когорта уровня дозы 3), 150 мг QD (когорта уровня дозы 4), 200 мг QD (когорта уровня дозы 5), 250 мг QD (когорта уровня дозы 6) и 300 мг QD (когорта уровня дозы 7)). Длительность цикла составит 28 дней. Период определения дозолимитирующей токсичности (ДЛТ) лекарственного средства составит 28 дней начиная с первой дозы BTK-I.

Для фазы 1, монотерапии BTK-I, определения ДЛТ представляют собой следующие:

1. Любая негематологическая токсичность степени ≥ 3 за исключением:

   Первичного возникновения нарушений электролитного баланса и/или снижения клиренса креатинина 3 степени, устраняющихся до 2 степени (или до исходного уровня, если исходный уровень представляет собой степень ≥ 2) в течение 48 часов при поддерживающем лечении;

   Усталость 3 степени, тошнота, рвота, диарея или другой поддающийся коррекции системный симптом, реагирующий на поддерживающую терапию;

   Инфекция 3 степени, реагирующая на соответствующую антибиотикотерапию/противовирусную терапию.

2. Любая тромбоцитопения степени ≥ 3, не приводящая к кровотечению

   Нейтропения 3 степени без лихорадки;

   Нейтропения 4 степени без лихорадки, длящаяся 5 дней или меньше;

   Тромбоцитопения 3 степени, не приводящая к кровотечению или переливанию крови;

   Лимфопения/лимфоцитоз 3/4 степени;

   Лейкопения/лейкоцитоз 3/4 степени

3. Любая токсичность, независимо от ее степени согласно версии 5 общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI CTCAE v.5), приводящая к прекращению лечения, снижению дозы, считается ДЛТ до тех пор, пока SRC не определит токсичность как явно не связанную с исследуемым лекарственным средством (то есть связана с основным заболеванием пациента, другим медицинским состоянием или сопутствующими лекарственными средствами).

Для коррекции токсичности начальная доза BTK-I может быть снижена на 50 мг, затем на 100 мг и затем на 150 мг.

Фаза 2 (монотерапия BTK-I):

Основной целью фазы 2 является оценка первичной противоопухолевой активности BTK-I на основании частоты общего ответа (ЧОО) и оценки Независимого наблюдательного комитета.

В исследование с RP2D будут включены до ~600 пациентов с CLL/SLL или НХЛ в одну из следующих когорт:

• Когорта 1: пациенты с небластоидным вариантом MCL, получавшие лечение предшествующим ингибитором BTK.

• Когорта 2: пациенты с CLL/SLL, получавшие лечение по 2 или более предшествующим схемам, включая содержащую ингибитор BTK схему.

• Когорта 3: пациенты с CLL/SLL, не получавшие предшествующую терапию.

• Когорта 4: пациенты с CLL/SLL, ранее получавшие терапию, не получавшие ингибиторы BTK.

• Когорта 5: пациенты с WM, получавшие лечение по содержащей ингибитор BTK предшествующей схеме.

• Когорта 6: пациенты с MZL, получавшие лечение по содержащей ингибитор BTK предшествующей схеме.

• Когорта 7: (не указанные иным образом) определяется как пациенты с CLL/SLL или НХЛ, не указанные иным образом в когортах 1-6, включая случаи CLL/SLL или NHL, трансформации Рихтера, бластоидного варианта MCL, и пациенты с поражением ЦНС или первичной лимфомой ЦНС в анамнезе.

Введение во время фазы 2 будет осуществлено в дозе RP2D, составляющей 200 мг QD. Длительность цикла составит 28 дней. BTK-I будет введен пациентам фазы 2 в дозе RP2D в форме таблеток для перорального приема. Доза (и график введения), выбранные для фазы 2, могут быть изменены SRC на основании новых данных (например, касающихся фармакокинетики, безопасности и/или эффективности) при условии, что новая доза не превышает наибольшую дозу, характеризующуюся ДЛТ < 33%, и определяется SRC как безопасная во время фазы 1. Если RP2D будет изменена на основании новых данных, то у

пациентов, включенных в фазу 2 и получающих другую дозу, может быть изменение их дозы на новую дозу.

Введение дозы индивидууму должно осуществляться в одно и то же время каждый день.

BTK-I можно принимать вне зависимости от приема пищи и напитков.

Для коррекции токсичности начальная доза может быть снижена на 50 мг, затем на 100 мг и затем на 150 мг.

Фаза 1, циклы 2 и далее и фаза 2, все циклы

Пациенту, испытывающему клинически значимое нежелательное явление (НЯ; например, непереносимость 2 степени или изменение более чем на 1 степень по сравнению с исходным уровнем, если исходный уровень представляет собой 2 степень или выше), может быть приостановлено введение дозы BTK-I на период до 28 дней для оценки НЯ и обеспечения восстановления (до степени 1 или ниже или до исходного уровня, если исходный уровень представляет собой 2 степень или выше).

После восстановления пациент может возобновить терапию, если считается, что продолжение терапии является для него/нее оптимальным, и имеется документально подтвержденное одобрение Спонсора. После возобновления лечения доза для пациента может быть снижена не более чем на 1 уровень дозы. Если НЯ не восстанавливается до степени 1 или ниже или до исходного уровня, если исходный уровень представляет собой 2 степень, в течение 28 дней, то лечение пациента будет полностью отменено, если отсутствует убедительное клиническое обоснование дополнительного(ых) снижения(й) дозы, сформулированное Исследователем и одобренное Спонсором. Для каждого пациента будет разрешено не более 3 снижений дозы за исключением случаев, когда имеется убедительное клиническое обоснование дополнительного(ых) снижения(й) дозы, сформулированное Исследователем и одобренное Спонсором.

<u>Фаза 1b (BTK-I в комбинациях)</u>

Две группы фазы 1b будут открыты для оценки безопасности BTK-I в комбинации с одобренными рекомендуемыми начальными дозами венетоклакса, ритуксимаба или биоаналога агента против CD20. Начальная доза BTK-I будет составлять 200 мг QD – RP2D, назначаемая в качестве монотерапии в фазе 1. Оценки фазы 1b определят безопасность BTK-I, назначаемого в качестве части комбинированной терапии. После установления безопасности с участием 6 пациентов в каждую группу комбинированной терапии могут быть

дополнительно включены до примерно 30 пациентов для дальнейшего определения безопасности.

Результаты фазы 1/2

По состоянию на 27 сентября 2020 г., из 323 пациентов, получавших лечение BTK-I в период с 21 марта 2019 г. по 27 сентября 2020 г., 269 пациентов были подходящими для оценки эффективности, включая 139 пациентов с CLL/SLL, 56 с MCL, 19 с WM и 55 с другими B-клеточными лимфомами, и указанных пациентов лечили с применением 7 уровней дозы (от 25 мг до 300 мг QD). BTK-I демонстрировал активность для всех уровней дозы и демонстрировал высокие значения экспозиции при пероральном введении, при этом дозы $\geq$ 100 мг QD превышали IC_{90} для BTK на протяжении всего интервала введения. Дозолимитирующей токсичности или снижений дозы не было. Единственные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения у $\geq$ 10% пациентов (n = 323), без рассмотрения их объяснения или степени, представляли собой усталость (n = 65, 20%), диарею (n = 55, 17%) и кровоподтеки (n = 42, 13%). Ответы наблюдали при первом уровне дозы 25 мг QD. Для дальнейших исследований была выбрана RP2D, составляющая 200 мг QD, соответствующая минимальным значениям экспозиции в равновесном состоянии для несвязанного BTK-I с целевым охватом IC_{96} для BTK. На момент прекращения сбора данных 237 из всех 323 (73%) подвергнутых лечению пациентов продолжали прием BTK-I.

CLL/SLL

У 139 подходящих для оценки эффективности пациентов с CLL/SLL, получавших лечение с применением всех уровней дозы, ЧОО составляла 63% (95% ДИ: 55–71), включая 69 случаев частичного ответа (ЧО), 19 случаев частичного ответа с лимфоцитозом (ЧО-Л), 45 случаев стабилизации заболевания (СЗ), 1 случай прогрессирования заболевания (ПЗ), а 5 пациентов, прекративших лечение до оценки их первичного ответа, считали не подлежащими оценке (НО). У 121 подходящего для оценки эффективности пациента, ранее получавшего лечение ингибитором BTK, ЧОО составляла 62% (ДИ: 53-71%). Как и ожидалось, при целевом ингибировании BTK лимфоцитоз возникал в начале цикла 1, предшествуя максимальной регрессии лимфатических узлов. В соответствии с этим, ответы со временем усиливались, достигая ЧОО 71% (35/49) у пациентов, для которых существовала возможность наблюдения в течение как минимум 8 месяцев, и 86% (25/29) через $\geq$ 10 месяцев. ЧОО была сходной у пациентов, которые ранее прекратили прием ковалентного

ингибитора BTK по причине прогрессирования (67% [53/79]), по сравнению с токсичностью или другой причиной (52% [22/42]). Среди пациентов с прогрессированием при лечении предшествующим ковалентным ингибитором BTK ЧОО также была сходной у пациентов с мутацией в положении C481 BTK (75% [15/20]) и без нее (60% [18/30]). В соответствии с этим, доля мутантного в положении C481 BTK аллеля из мононуклеарных клеток периферической крови уменьшалась со временем в процессе лечения у большинства пациентов с ответом на лечение. Наконец, у 28 пациентов с делецией 17p, мутацией TP53 или и тем, и другим ЧОО составляла 79%.

В целом, 88% из всех пациентов с CLL/SLL продолжают прием BTK-I. Медиана последующего наблюдения для 139 подходящих для оценки эффективности пациентов с CLL/SLL составляла 6 месяцев (диапазон 0,6-17,8+ месяца). Из 88 ответивших на лечение пациентов с CLL/SLL все за исключением 5 продолжают лечение (у 4 заболевание прогрессировало, а 1 достиг ЧО и прекратил лечение по своему выбору). Ответивший на лечение пациент, находящийся под самым длительным наблюдением, продолжает лечение через 17,8+ месяца.

Для пациентов с CLL/SLL доступность эффективных и безопасных методов лечения после неэффективности либо ковалентных ингибиторов BTK, либо ингибиторов BCL-2 остается областью с важной неудовлетворенной потребностью. Важно отметить, что активность комбинаций химиотерапии, антител к CD20 и ингибиторов PI3K после неэффективности ковалентных ингибиторов BTK и/или венетоклакса проспективно не оценивали, но имеющиеся данные наблюдений предполагают ограниченную активность и плохую переносимость. В связи с этим, эффективность, наблюдаемая для BTK-I при CLL/SLL после лечения как ковалентными ингибиторами BTK, так и венетоклаксом, заслуживает особого внимания. Кроме того, в отличие от венетоклакса, который требует увеличения дозы в течение 5 недель при интенсивном наблюдении, BTK-I можно было безопасно вводить, начиная с полной дозы без необходимости такого тщательного наблюдения.

Мантийноклеточная лимфома

У 56 подходящих для оценки эффективности пациентов с MCL ЧОО составляла 52% (95% ДИ: 38-65), включая 14 ПО, 15 ЧО, 10 СЗ, 12 ПЗ и 5 НО. Среди 52 пациентов, получавших предшествующий ковалентный ингибитор BTK, ЧОО также составляла 52% (95% ДИ: 38-66). Ответы при MCL наблюдали у пациентов, которые получали

предшествующую клеточную терапию, включая 64% (9/14) пациентов с предшествующей аутологичной или аллогенной трансплантацией и 2 из 2 с предшествующей терапией CAR-T-клетками. Ответы также наблюдали у 2 из 4 пациентов с бластоидным вариантом MCL. Медиана времени до первичного ответа составляла 1,8 месяца, что соответствовало оценке первичного ответа.

В целом, 57% из всех пациентов с MCL продолжают прием BTK-I. Медиана последующего наблюдения для подходящих для оценки эффективности пациентов с MCL составляла 6 месяцев (диапазон 0,7-18,3+ месяца). Из 29 ответивших на лечение пациентов только 5 прекратили лечение (4 по причине ПЗ и 1 пациент с ПО, который прекратил лечение по своему выбору для проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток). В то время как ковалентные ингибиторы BTK также изменили лечение рецидивирующей/рефрактерной MCL, ответы, как правило, были менее устойчивы, чем при CLL. В частности, при рецидивирующей/рефрактерной MCL ковалентные ингибиторы BTK характеризуются медианой выживаемости без прогрессирования менее 2 лет и медианой длительности ответа (ДО) в диапазоне 18-24 месяцев. Более того, мутации в положении C481 BTK редко наблюдают при MCL, при этом чаще происходит активация параллельных путей. После прогрессирования при лечении ингибиторами BTK выживаемость пациентов с MCL очень низкая и составляет всего 4-10 месяцев. Несмотря на то, что терапия CAR-T-клетакми, нацеленная на CD19, недавно была одобрена в США, этот подход требует больших ресурсов, ограничен в доступности для крупных специализированных центров и часто ассоциирован с риском тяжелой токсичности, что в совокупности ограничивает его применение. Более того, терапия CAR-T-клетками, нацеленная на CD19, требует эффективной переходной терапии, что может представлять затруднение у пациентов с устойчивостью к ингибиторам BTK. Таким образом, активность BTK-I при рецидивирующей MCL с проведенным ранее лечением ингибитором BTK является особенно обнадеживающей и направлена на решение важной неудовлетворенной клинической потребности.

Макроглобулинемия Вальденстрема, фолликулярная лимфома, трансформация Рихтера и другие В-клеточные злокачественные новообразования

У 19 подходящих для оценки эффективности пациентов с WM ЧОО составляла 68%, включая 9 ЧО, 4 минимальных ответа (МО), 3 СЗ и 3. Среди 13 пациентов, получавших предшествующий ковалентный ингибитор BTK, ЧОО составляла 69% (5 ЧО и 4 МО). Десять из 13 ответивших на лечение пациентов с WM продолжают лечение с медианой

последующего наблюдения 4,6 месяца (диапазон 0,8-9,2+ месяца). Среди 8 подходящих для оценки эффективности пациентов с фолликулярной лимфомой ответы наблюдали у 4 пациентов. Среди 8 пациентов с трансформацией Рихтера, выявленной до включения в исследование, ответы наблюдали у 6 (75%). Из оставшихся подходящих для оценки эффективности 39 пациентов наблюдали 8 ответов (6/25 пациентов с DLBCL, 2/9 пациентов с MZL).

Данные этого начального испытания BTK-I в фазе 1/2 демонстрируют благоприятную степень безопасности и обнадеживающую эффективность при множественных B-клеточных новообразованиях, включая подвергнутые ранее интенсивному лечению CLL, MCL WM и FL. Важно отметить, что активность наблюдали у пациентов с множественными B-клеточными новообразованиями, ранее получавших лечение ковалентными ингибиторами BTK, включая пациентов с устойчивостью, опосредованной мутациями в положении C481 BTK, пациентов с не охарактеризованными механизмами устойчивости и пациентов, прекративших прием предшествующего ингибитора BTK по причине непереносимости. BTK-I, в соответствии с его высокоселективным профилем, вероятно, обладает хорошей переносимостью с широким терапевтическим индексом, на что указывают наблюдаемая эффективность при всех исследованных уровнях дозы и отсутствие МПД. На сегодняшний день наблюдали низкую частоту случаев серьезной опосредованной ингибитором BTK токсичности, включая предсердные аритмии и массивное кровотечение, несмотря на то, что к участию в исследовании допускали пациентов с указанными явлениями в анамнезе и пациентов, одновременно получающих антикоагулянты. В совокупности эти данные позволяют предположить, что обратимый способ связывания BTK и ФК свойства BTK-I приводят к клинически выраженному профилю с важным значением для будущих клинических разработок и парадигмы лечения указанных заболеваний. Фармакокинетические анализы во время фазы повышения дозы демонстрировали дозозависимое и линейное повышение экспозиции для BTK-I по мере увеличения дозы. На основании оценок эффективности на клетках, BTK-I, начиная с дозы 50 мг QD, обеспечивал целевой охват > IC90 для BTK дикого типа и мутантной формы BTK C481S. Несмотря на высокие уровни концентрации в плазме, ДЛТ у получавших лечение пациентов не наблюдали.

BTK-I демонстрировал линейную пропорциональную дозе экспозицию (Cmax и AUC) и низкую вариабельность между пациентами во всем диапазоне доз от 25 мг до 300 мг в день. Наблюдаемый период полувыведения составлял примерно 20 часов. Эффективность

наблюдали при всех уровнях дозы, и данные по безопасности подтвердили выбор дозы 200 мг.

Фармакокинетические профили и нежелательные явления для доз BTK-I приведены в таблицах ниже.

Фармакокинетические параметры в равновесном состоянии для BTK-I у страдающих от рака пациентов (цикл 1, день 8)

Уровень дозы	N	C_{max} (нг/мл) Ср. геом. значение (% КВ)	T_{max} (ч) Медиана (мин, макс)	AUC_{0-8} (нг*ч/мл) Ср. геом. значение (% КВ)	AUC_{0-24} (нг*ч/мл) Ср. геом. значение (% КВ)	CL/F (л/ч) Ср. геом. значение (% КВ)	$T_{1/2}$ (ч) Ср. геом. значение (% КВ)	Соотношение AUC_{0-8} День 8/День 1 Ср. геом. значение (% CV)
25 мг 1 раз в день	5	734 (11,0%)	2 (1, 8)	4240 (12,4%)	9800 (25,8%)	1,55[a] (69,6%)	18,2[a] (60,1%)	1,44 (23,0%)
50 мг 1 раз в день	6	1420 (19,2%)	1,5 (1, 4)	8660 (24,7%)	20100 (34,9%)	2,62[b] (36,7%)	17,6[b] (39,6%)	1,51 (25,9%)
100 мг 1 раз в день	9	3910 (35,6%)	2 (1, 4)	22000 (37,2%)	52400 (39,7%)	0,968[c] (63,0%)	22,2[c] (33,9%)	1,88 (42,8%)
150 мг 1 раз в день	20	4680 (29,1%)	2 (1, 8)	28000 (29,6%)	64400 (39,6%)	1,36[d] (66,7%)	18,1[d] (51,8%)	1,74 (24,9%)
200 мг 1 раз в день	99	5770 (47,7%)	2 (1, 8)	36900 (40,8%)	91000 (42,0%)	1,14[e] (61,8%)	19,9[e] (56,2%)	1,69[h] (29,6%)
250 мг 1 раз в день	25	8100 (28,1%)	2 (1, 4)	49700 (31,3%)	111000 (38,7%)	1,26[f] (1,08%)	17,4[f] (50,6%)	1,68 (24,5%)
300 мг 1 раз в день	17	10700 (26,6%)	2 (1, 4)	65800 (35,9%)	158000 (49,2%)	1,63[g] (42,5%)	30,1[g] (102%)	2,15 (31,2%)

Сокращения: AUC_{0-24} = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 часов; CL/F = очевидный пероральный клиренс; C_{max} = максимальная концентрация лекарственного средства, СГ = среднее геометрическое, N = количество субъектов; ФК = фармакокинетический; QD = 1 раз в день; CV = коэффициент вариации; $T_{1/2}$ = период полувыведения; T_{max} = время максимальной концентрации в плазме.

[a] N=4, [b] N=5, [c] N=8, [d] N=18, [e] N=64, [f] N=21, [g] N=16, [h] N=73

Перенос SDTM: 30 сентября 2020 г.

После введения рекомендованной для фазы 2 дозы 200 мг 1 раз в день средние минимальные уровни BTK-I в плазме превышали концентрацию, необходимую для 96% ингибирования BTK in vitro (IC_{50} = 92 нг/мл, IC96 = 2200 нг/мл).

Средняя концентрация в плазме пациента на дозу с течением времени

	ВРЕМЯ (час)					
	0	**1**	**2**	**4**	**8**	**24**
Доза (мг)	**Средняя концентрация нг/мл (CO)**					
25	262,60 (122,21)	572,40 (194,09)	649,80 (109,47)	537,80 (75,10)	495,40 (145,61)	262,60 (122,21)
50	571,17 (330,45)	1154,00 (322,75)	1296,67 (92,23)	1168,67 (438,62)	1015,33 (442,73)	571,17 (330,45)
100	1580,33 (718,86)	2173,88 (1270,43)	3673,75 (1312,36)	2801,25 (780,36)	2358,75 (563,19)	1580,33 (718,86)
150	1803,15 (860,64)	3668,95 (1566,51)	4636,50 (1228,38)	3660,50 (788,13)	3324,00 (1180,22)	1803,15 (860,64)
200	2767,94 (1569,89)	4937,36 (2691,42)	6163,26 (2892,76)	5272,44 (1961,25)	4664,65 (1677,87)	2767,94 (1569,89)
250	3160,36 (1632,99)	6907,20 (2551,23)	7869,60 (2303,02)	6842,80 (2073,26)	5501,20 (1904,55)	3160,36 (1632,99)
300	5514,35 (3058,59)	9732,35 (2926,68)	10663,89 (2946,39)	8420,53 (2821,60)	7509,47 (2794,90)	5514,35 (3058,59)

Дата: 04 сентября 2020 г. Примечание: Концентрацию через 24 часа не измеряли, но предположительно рассчитывали на основании предварительной дозы.

Нежелательные явления, возникшие в связи с лечением, по предпочтительной периодичности - все получавшие лечение - фаза 1

Предпочтительная периодичность	25 мг 1 раз в день (N=5) n(%)	50 мг 1 раз в день (N=6) n(%)	100 мг 1 раз в день (N=9) n(%)	150 мг 1 раз в день (N=20) n(%)	200 мг 1 раз в день (N=238) n(%)	250 мг 1 раз в день (N=25) n(%)	300 мг 1 раз в день (N=20) n(%)	Общий (N=323) n (%)
Субъекты с любыми TEAE	5 (100,0)	6 (100,0)	8 (88,9)	20 (100,0)	181 (6,1)	25 (100,0)	19 (95,0)	264 (81,7)
Усталость	3 (60,0)	3 (50,0)	2 (22,2)	3 (15,0)	39 (16,4)	10 (40,0)	5 (25,0)	65 (20,1)
Диарея	3 (60,0)	1 (16,7)	3 (33,3)	5 (25,0)	33 (13,9)	5 (20,0)	5 (25,0)	55 (17,0)
Кровоподтек	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	3 (15,0)	28 (11,8)	5 (20,0)	4 (20,0)	42 (13,0)
Тошнота	2 (40,0)	2 (33,3)	1 (11,1)	1 (5,0)	16 (6,7)	5 (20,0)	3 (15,0)	30 (9,3)
Кашель	3 (60,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	3 (15,0)	15 (6,3)	3 (12,0)	3 (15,0)	29 (9,0)
Головная боль	2 (40,0)	1 (16,7)	1 (11,1)	4 (20,0)	14 (5,9)	3 (12,0)	4 (20,0)	29 (9,0)
Одышка	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	2 (10,0)	16 (6,7)	2 (8,0)	4 (20,0)	26 (8,0)
Запор	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	14 (5,9)	3 (12,0)	3 (15,0)	25 (7,7)
Анемия	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	3 (15,0)	16 (6,7)	2 (8,0)	1 (5,0)	24 (7,4)
Нейтропения	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	4 (20,0)	15 (6,3)	1 (4,0)	3 (5,0)	24 (7,4)
Лихорадка	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (5,0)	17 (7,1)	2 (8,0)	1 (5,0)	23 (7,1)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (20,0)	3 (50,0)	1 (11,1)	7 (35,0)	3 (1,3)	6 (24,0)	2 (10,0)	23 (7,1)
Боль в спине	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (25,0)	14 (5,9)	3 (2,0)	3 (15,0)	25 (7,7)
Отек периферический	1 (20,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	3 (15,0)	14 (5,9)	2 (8,0)	1 (5,0)	22 (6,8)
Количество нейтрофилов уменьшилось	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (15,0)	10 (4,2)	3 (2,0)	5 (25,0)	22 (6,8)

Макуло-папулезная сыпь	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (10,0)	12 (5,0)	2 (8,0)	3 (5,0)	20 (6,2)
Боль в животе	1 (20,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	1 (5,0)	14 (5,9)	0 (0,0)	2 (10,0)	20 (6,2)
Головокружение	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (10,0)	10 (4,2)	1 (4,0)	2 (10,0)	18 (5,6)

Дата окончания сбора данных: 24 октября 2020 г.

Дополнительные варианты реализации:

Вариант реализации 1. Способ лечения рака или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 2. Способ согласно варианту реализации 1, отличающийся тем, что указанный способ представляет собой лечение рака.

Вариант реализации 3. Способ согласно любому варианту реализации 1 или 2, где указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг.

Вариант реализации 4. Способ ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, включающий: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

где указанное терапевтически эффективное количество соединения или его соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток.

Вариант реализации 5. Способ ингибирования пролиферации и/или выживания активированных В-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, включающий пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества соединения, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения.

Вариант реализации 6. Способ по любому из вариантов реализации 1-5, отличающийся тем, что соединение представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

Вариант реализации 7. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-6, отличающийся тем, что указанную дозу вводят ежедневно в течение 28-дневного цикла.

Вариант реализации 8. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-2 или 4-7, отличающийся тем, что максимальная доза, вводимая в день, составляет от примерно 120 до примерно 300 мг.

Вариант реализации 9. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-8, отличающийся тем, что указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 10. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-9, отличающийся тем, что указанная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 11. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-10, отличающийся тем, что указанная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 12. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-11, отличающийся тем, что указанная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 13. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-10, отличающийся тем, что указанная доза составляет примерно 150 мг.

Вариант реализации 14. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-12, отличающийся тем, что указанная доза составляет примерно 200 мг.

Вариант реализации 15. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-12, отличающийся тем, что указанная доза составляет примерно 300 мг.

Вариант реализации 16. Способ согласно варианту реализации 14, отличающийся тем, что указанную дозу снижают до 100 мг.

Вариант реализации 17. Способ согласно варианту реализации 14 или 16, отличающийся тем, что указанную дозу снижают до 50 мг.

Вариант реализации 18. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому.

Вариант реализации 19. Способ согласно варианту реализации 18, отличающийся тем, что указанная В-клеточная неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому низкой степени злокачественности с трансформацией.

Вариант реализации 20. Способ согласно варианту реализации 18, отличающийся тем, что В-клеточная неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС.

Вариант реализации 21. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 22. Способ согласно варианту реализации 21, отличающийся тем, что мантийноклеточная лимфома представляет собой бластоидную мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 23. Способ согласно варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанная мантийноклеточная лимфома представляет собой небластоидную мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 24. Способ согласно варианту реализации 21, отличающийся тем, что указанная мантийноклеточная лимфома характеризуется сверхэкспрессией циклина D1 и/или t(11;14).

Вариант реализации 25. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому.

Вариант реализации 26. Способ согласно любому варианту реализации 21 или 25, отличающийся тем, что у пациента имеется трансформация Рихтера.

Вариант реализации 27. Способ согласно любому варианту реализации 21 или 25, отличающийся тем, что у пациента имеется делеция 17p.

Вариант реализации 28. Способ согласно любому из вариантов реализации 21, 25 или 27, отличающийся тем, что у указанного пациента имеется мутация TP53.

Вариант реализации 29. Способ согласно варианту реализации 25, отличающийся тем, что у пациента имеется делеция 11q.

Вариант реализации 30. Способ согласно варианту реализации 25, отличающийся тем, что у пациента имеется немутировавший IGHV.

Вариант реализации 31. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Вариант реализации 32. Способ согласно варианту реализации 31, отличающийся тем, что указанная диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой лимфому «double hit».

Вариант реализации 33. Способ согласно варианту реализации 31, отличающийся тем, что диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома представляет собой лимфому с двойным экспрессированием.

Вариант реализации 34. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой лимфому маргинальной зоны.

Вариант реализации 35. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

Вариант реализации 36. Способ согласно варианту реализации 35, отличающийся тем, что у пациента имеется мутация MYD88.

Вариант реализации 37. Способ согласно варианту реализации 35, отличающийся тем, что у пациента имеется мутация CXCR4.

Вариант реализации 38. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой множественную миелому.

Вариант реализации 39. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой фолликулярную лимфому.

Вариант реализации 40. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Вариант реализации 41. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-17, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

Вариант реализации 42. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-41, отличающийся тем, что пациент является рецидивирующим или рефрактерным.

Вариант реализации 43. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-41, отличающийся тем, что указанный пациент ранее не получал терапии.

Вариант реализации 44. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-42, отличающийся тем, что пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию.

Вариант реализации 45. Способ согласно варианту реализации 44, отличающийся тем, что пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию, которая включает по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK.

Вариант реализации 46. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-42 или 44, отличающийся тем, что пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK.

Вариант реализации 47. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-42 или 44-46, отличающийся тем, что указанный пациент ранее получал одну противораковую терапию.

Вариант реализации 48. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-42 или 44-46, отличающийся тем, что указанный пациент ранее получал две противораковые терапии.

Вариант реализации 49. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-42 или 44-46, отличающийся тем, что указанный пациент ранее получал более двух противораковых терапий.

Вариант реализации 50. Способ согласно любому из вариантов реализации 1-49, который дополнительно включает одновременное, раздельное или последовательное введение ингибитора BCL-2 и/или терапии на основе агента против CD20.

Вариант реализации 51. Способ согласно варианту реализации 50, отличающийся тем, что ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

Вариант реализации 52. Способ согласно варианту реализации 50, отличающийся тем, что ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации 53. Способ согласно любому из вариантов реализации 50-52, отличающийся тем, что терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб.

Вариант реализации 54. Способ согласно любому из вариантов реализации 50-52, отличающийся тем, что терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP.

Вариант реализации 55. Способ согласно любому из вариантов реализации 50-52, отличающийся тем, что терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб.

Вариант реализации 56. Соединение, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении рака или аутоиммунного заболевания, где указанное соединение или соль вводят в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг.

Вариант реализации 57. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 56, где указанное применение заключается в лечении рака.

Вариант реализации 58. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 56 или 57, где указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 600 мг.

Вариант реализации 59. Соединение, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное соединение или соль вводят перорально пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, в терапевтически эффективном количестве в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование опосредованного BTK рака или не наступит неприемлемая токсичность,

при этом терапевтически эффективное количество соединения или соли представляет собой количество, которое приводит к более чем 90-процентному ингибированию BTK в равновесном состоянии у пациента через 24 часа после введения, и при этом ингибируются пролиферация и выживание активированных B-клеток.

Вариант реализации 60. Соединение, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для ингибирования пролиферации и/или выживания активированных B-клеток у пациента, страдающего BTK-опосредованным раком, где указанное ингибирование включает: пероральное введение пациенту, страдающему BTK-опосредованным раком, терапевтически эффективного количества указанного соединения или его соли в режиме непрерывного ежедневного введения доз до тех пор, пока не произойдет прогрессирование BTK-опосредованного рака или не наступит неприемлемая токсичность,

причем при указанном введении терапевтически эффективного количества достигается $AUC_{(0-24)}$, превышающая или равная примерно 52400 нг*ч/мл; и

при этом указанное введение терапевтически эффективного количества приводит к воздействию, превышающему или равному примерно 806 нг/мл, через двадцать четыре часа после указанного введения.

Вариант реализации 61. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-60, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

Вариант реализации 62. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-61, где указанную дозу вводят ежедневно в течение 28-дневного цикла.

Вариант реализации 63. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-57 и вариантов реализации 59-62, где максимальная доза, вводимая в день, составляет от примерно 120 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 64. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-63, где указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 65. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-64, где указанная доза составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 66. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-65, где указанная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 67. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-66, где указанная доза составляет от примерно 200 мг до примерно 300 мг.

Вариант реализации 68. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-65, где указанная доза составляет примерно 150 мг.

Вариант реализации 69. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-67, где указанная доза составляет примерно 200 мг.

Вариант реализации 70. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-67, где указанная доза составляет примерно 300 мг.

Вариант реализации 71. Соединение или соль для применения согласно варианту реализации 69, где указанная доза снижена до 100 мг.

Вариант реализации 72. Соединение или соль для применения в соответствии с любым вариантом реализации 69 или 71, где указанная доза снижена до 50 мг.

Вариант реализации 73. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому.

Вариант реализации 74. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 73, где В-клеточная неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому низкой степени злокачественности с трансформацией.

Вариант реализации 75. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 73, где В-клеточная неходжкинская лимфома представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому с поражением ЦНС или первичную лимфому ЦНС.

Вариант реализации 76. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 77. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 76, где мантийноклеточная лимфома представляет собой бластоидную мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 78. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 76, где мантийноклеточная лимфома представляет собой небластоидную мантийноклеточную лимфому.

Вариант реализации 79. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 76, где клетка мантийной зоны имеет сверхэкспрессию циклина D1 и/или t(11;14).

Вариант реализации 80. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому.

Вариант реализации 81. Соединение или соль для применения в соответствии с любым вариантом реализации 76 или 80, где указанное соединение или соль вводят пациенту с трансформацией Рихтера.

Вариант реализации 82. Соединение или соль для применения в соответствии с любым вариантом реализации 76 или 80, где указанное соединение или соль вводят пациенту с делецией 17p.

Вариант реализации 83. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 76, 80 или 82, где указанное соединение или соль вводят пациенту с мутацией TP53.

Вариант реализации 84. Соединение или соль для применения согласно варианту реализации 80, где указанное соединение или соль вводят пациенту с делецией 11q.

Вариант реализации 85. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 80, где указанное соединение или соль вводят пациенту с немутировавшим IGHV.

Вариант реализации 86. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Вариант реализации 87. Соединение или соль для применения согласно варианту реализации 86, где диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой лимфому «double hit».

Вариант реализации 88. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 86, где диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой лимфому с двойным экспрессированием.

Вариант реализации 89. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой лимфому маргинальной зоны.

Вариант реализации 90. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема.

Вариант реализации 91. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 90, где указанное соединение или соль вводят пациенту, имеющему мутацию MYD88.

Вариант реализации 92. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 90, где указанное соединение или соль вводят пациенту, имеющему мутацию CXCR4.

Вариант реализации 93. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой множественную миелому.

Вариант реализации 94. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой фолликулярную лимфому.

Вариант реализации 95. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Вариант реализации 96. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-72, где указанный рак представляет собой волосатоклеточный лейкоз.

Вариант реализации 97. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-96, где указанное соединение или соль вводят пациенту с рецидивом или рефрактерностью.

Вариант реализации 98. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-96, где указанное соединение или соль вводят пациенту, ранее не получавшему терапии.

Вариант реализации 99. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-97, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получил по меньшей мере одну противораковую терапию.

Вариант реализации 100. Соединение или соль для применения согласно варианту реализации 99, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получил по меньшей мере одну противораковую терапию, включающую по меньшей мере одну терапию на основе ингибитора BTK.

Вариант реализации 101. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-97 или 99, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK.

Вариант реализации 102. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-97 или 99-101, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получил одну противораковую терапию.

Вариант реализации 103. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-97 или 99-101, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получил две противораковые терапии.

Вариант реализации 104. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-97 или 99-101, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получил более двух противораковых терапий.

Вариант реализации 105. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 56-104, где указанное соединение или соль вводят одновременно, раздельно или последовательно с ингибитором BCL-2 и/или терапией на основе агента против CD20.

Вариант реализации 106. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 105, где ингибитор BCL-2 представляет собой венетоклакс.

Вариант реализации 107. Соединение или соль для применения в соответствии с вариантом реализации 105, где указанный ингибитор BCL-2 представляет собой BCL2-I или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации 108. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 105-107, где терапия на основе агента против CD20 представляет собой ритуксимаб.

Вариант реализации 109. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 105-107, где терапия на основе агента против CD20 представляет собой R-CHOP.

Вариант реализации 110. Соединение или соль для применения в соответствии с любым из вариантов реализации 105-107, где терапия на основе агента против CD20 представляет собой обинутузумаб.

Формула изобретения

1. Способ лечения рака или аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту суточной дозы от примерно 120 мг до примерно 600 мг соединения, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, где указанный способ представляет собой лечение рака.

3. Способ по п. 1 или 2, где указанное соединение представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где указанная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где указанная доза составляет примерно 200 мг.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где указанный рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где указанный рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

9. Способ по любому из пп. 1-6, где указанный рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где указанный пациент является рецидивирующим или рефрактерным.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где указанный пациент ранее не получал терапии.

12. Способ по любому из пп. 1-10, где указанный пациент ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию.

13. Способ по любому из пп. 1-10 или 12, где указанный пациент ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK.

14. Соединение, которое представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении рака или

аутоиммунного заболевания, где указанное соединение или соль вводят в суточной дозе от примерно 120 мг до примерно 600 мг.

15. Соединение или соль для применения по п. 14, где указанное применение заключается в лечении рака.

16. Соединение или его соль для применения по п. 14 или 15, где указанное соединение представляет собой (S)-5-амино-3-(4-((5-фтор-2-метоксибензамидо)метил)фенил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

17. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-16, где указанная доза составляет от примерно 125 мг до примерно 300 мг.

18. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-17, где указанная доза составляет от примерно 175 мг до примерно 300 мг.

19. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-18, где указанная доза составляет примерно 200 мг.

20. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-19, где указанный рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому.

21. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-19, где указанный рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

22. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-19, где указанный рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому.

23. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-22, где указанное соединение или соль вводят пациенту с рецидивом или рефрактерностью.

24. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-22, где указанное соединение или соль вводят пациенту, ранее не получавшему терапии.

25. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-23, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее получал по меньшей мере одну противораковую терапию.

26. Соединение или соль для применения по любому из пп. 14-23 или 25, где указанное соединение или соль вводят пациенту, который ранее не получал противораковой терапии, содержащей ингибитор BTK.