

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392907** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.03.01

(22) Дата подачи заявки
2022.05.26

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

(31) **63/194,026**

(32) **2021.05.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/031055**

(87) **WO 2022/251441 2022.12.01**

(71) Заявитель:
**СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН;
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Масьяг Пауло Сезар (US), Пелусо
Тереза (IT)**

(74) Представитель:

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

(57) В данном документе представлены способы применения (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, для лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы.

202392907

A1

A1

202392907

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/194026, поданной 27 мая 2021 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В данном документе представлены способы применения (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, для лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток в костном мозге. В норме плазматические клетки продуцируют антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Однако неконтролируемый рост этих клеток приводит к боли в костях и их переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома является вторым по распространенности гемобластомом, хотя точные причины множественной миеломы остаются неизвестными. Множественная миелома приводит к высоким уровням белков в крови, моче и органах, в том числе без ограничения М-белка и других иммуноглобулинов (антител), альбумина и бета-2-микроглобулина, за исключением некоторых пациентов (по оценкам от 1% до 5%), у которых клетки миеломы не секретируют эти белки (так называемая несекреторная миелома). М-белок, сокращенное название моноклонального белка, также известный как парапротеин, является чрезвычайно аномальным белком, продуцируемым миеломными плазматическими клетками, и может быть обнаружен в крови или моче почти у всех пациентов с множественной миеломой, за исключением пациентов, у которых имеется несекреторная миелома или у которых миеломные клетки продуцируют легкие цепи иммуноглобулина с тяжелой цепью.

[0004] Симптомы, относящиеся к костной системе, в том числе боль в костях, относятся к числу самых клинически значимых симптомов множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки высвобождают факторы, стимулирующие остеокласты (в том числе IL-1, IL-6 и TNF), которые приводят к вымыванию кальция из

костей, вызывая литические очаги поражения; при этом гиперкальцемия является другим симптомом. Факторы, стимулирующие остеокласты, также называемые цитокинами, могут предупреждать апоптоз или гибель миеломных клеток. У пятидесяти процентов пациентов на момент постановки диагноза имеются поддающиеся рентгенологическому обнаружению очаги поражения костной системы, связанные с миеломой. Другие распространенные клинические симптомы множественной миеломы включают полиневропатию, анемию, повышенную вязкость крови, инфекции и почечную недостаточность.

[0005] Современная терапия множественной миеломы может включать одно или несколько из хирургического вмешательства, трансплантации стволовых клеток, химиотерапии, иммунотерапии и/или лучевой терапии для устранения клеток множественной миеломы у пациента. Все современные подходы к терапии представляют существенные недостатки для пациента.

[0006] В последнее десятилетие новые терапевтические средства, в частности иммуномодулирующие лекарственные средства, такие как леналидомид и помалидомид, значительно увеличили частоту ответов и продлили выживаемость без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS) у пациентов с множественной миеломой. Однако остаточное заболевание, персистирующее на уровнях, которые ниже уровней чувствительности по морфологии костного мозга (BM), электрофорезу белков с иммунофиксацией и количественному определению легких цепей, сохраняется у многих пациентов с множественной миеломой, даже после того, как эти пациенты достигли полного ответа (CR), и оно, в конечном итоге, приводит к рецидиву заболевания. Минимальное остаточное заболевание (MRD) при миеломе является независимым прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования (PFS) и рассматривается в качестве суррогатной конечной точки испытаний для улучшения идентификации эффективных методов лечения, в частности, для испытаний первой линии, которые в настоящее время требуют 5-10 лет последующего наблюдения для выявления различий в выживаемости. Таким образом, мониторинг минимального остаточного заболевания (MRD) у пациентов с множественной миеломой обеспечивает прогностическую ценность для прогнозирования PFS и OS и принятия решений о лечении. Для выявления минимального остаточного заболевания (MRD) при миеломе может использоваться порог 0,01% (10^{-4}) после лечения, т. е. наличие 10^{-4} клеток или меньше клеток множественной миеломы в виде доли от общего количества моноклеарных клеток костного мозга считается MRD-отрицательным, а наличие 10^{-4} клеток или выше считается MRD-

положительным. Порог 10^{-4} MRD изначально был основан на технических возможностях, но количественное определение MRD теперь возможно на уровне 10^{-5} с помощью проточной цитометрии и на уровне 10^{-6} с помощью высокопроизводительного секвенирования (Rawstron *et al.*, *Blood* 2015;125(12):1932-1935). Способы измерения MRD включают секвенирование ДНК VDJ, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (включая аллель-специфическую ПЦР, ASO ПЦР) и проточную цитометрию с мультипараметрической оценкой (MPF). Анализы MRD, например, на основе измерения профиля клонотипа, также описаны в патенте США № 8628927 авторства Faham *и соавт.*, который включен в данный документ посредством ссылки.

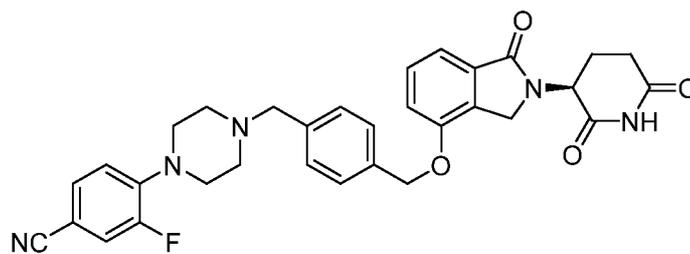
[0007] Существует значительная потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, предупреждения и контроля множественной миеломы, в том числе для пациентов, у которых множественная миелома диагностирована впервые или является рефрактерной к стандартным методам лечения, при одновременном снижении или предотвращении видов токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с традиционными методами терапии.

[0008] Цитирование или идентификация любой ссылки в разделе 2 настоящей заявки не должны рассматриваться как признание того, что ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящей заявки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В данном документе представлены способы применения (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, для лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы. В одном варианте осуществления второе средство представляет собой (i) комбинацию бортезомиба и дексаметазона; (ii) комбинацию даратумумаба и дексаметазона; (iii) комбинацию карфилзомиба и дексаметазона; (iv) комбинацию элотузумаба и дексаметазона или (v) комбинацию изатуксимаба и дексаметазона.

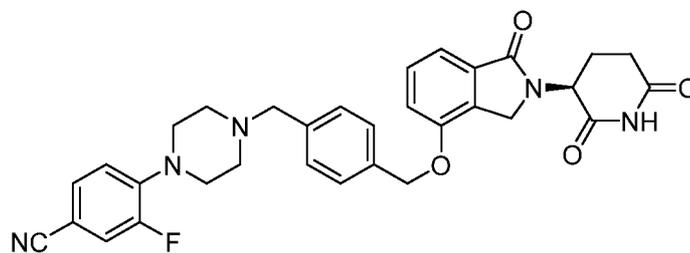
[0010] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с элутузумабом и дексаметазоном.

[0011] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с изатуксимабом и дексаметазоном.

[0012] В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому (NDMM).

[0013] В одном варианте осуществления в данном документе представлена комбинация соединений, представленных в данном документе, для применения в способах лечения заболеваний, представленных в данном документе.

[0014] Эти и другие аспекты предмета настоящего изобретения, описанного в данном документе, станут очевидными после обращения к следующему подробному описанию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0015] Если не определено иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области техники. Все патенты, заявки,

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

[0016] Применяемые в данном документе и в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают ссылки на формы множественного числа, если контекст явно не указывает иное.

[0017] Применяемые в данном документе термины "содержащий" и "включающий" можно применять взаимозаменяемо. Термины "содержащий" и "включающий" следует интерпретировать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов, как изложено, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков или компонентов или их групп. Кроме того, термины "содержащий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" можно применять вместо терминов "содержащий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0018] Термин "состоящий из" означает, что объект настоящего изобретения характеризуется по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

[0019] Применяемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любой один или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей.

[0020] Применяемая в данном документе фраза "и/или", применяемая в такой фразе в данном документе, как "А и/или В", предназначена для включения обоих А и В; А или В; А (отдельно); и В (отдельно). Аналогичным образом, фраза "и/или", применяемая в такой фразе, как "А, В и/или С", предназначена для охвата каждого из следующих вариантов осуществления: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); С (отдельно).

[0021] Фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соли аминов, такие как без ограничения *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, *N*-метилглюкамин, прокаин, *N*-бензилфенэтиламин, 1-*para*-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметилбензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, таких как без ограничения литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, таких как без ограничения барий, кальций и магний; соли переходных металлов, таких как без ограничения цинк; и соли других металлов, такие как без ограничения гидрофосфат натрия и фосфат динатрия; а также включая без ограничения соли минеральных кислот, такие как без ограничения гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, такие как без ограничения ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты, fumarаты и органические сульфонаты.

[0022] Если конкретно не указано иное, если соединение может принимать альтернативные таутомерные, региоизомерные и/или стереоизомерные формы, подразумевается, что все альтернативные изомеры охвачены объемом заявленного предмета настоящего изобретения. Например, если соединение может иметь одну из двух таутомерных форм, подразумевается, что в данном документе охвачены оба таутомера.

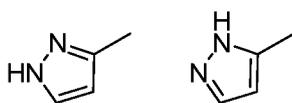
[0023] Таким образом, соединения, представленные в данном документе, могут быть энантиомерно чистыми или представлять собой стереоизомерные или диастереомерные смеси. Применяемый в данном документе термин "стереоизомерно чистый", если не указано иное, означает композицию, которая содержит один стереоизомер соединения и практически не содержит других стереоизомеров такого соединения. Например, стереоизомерно чистая композиция на основе соединения, имеющего один хиральный центр, практически не будет содержать противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистая композиция на основе соединения, имеющего два хиральных центра, практически не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более предпочтительно более приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, еще более предпочтительно более приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения и наиболее предпочтительно более

приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения. Стереοизомерно чистое соединение, применяемое в данном документе, содержит более приблизительно 80% по весу одного стереοизомера соединения, более предпочтительно более приблизительно 90% по весу одного стереοизомера соединения, еще более предпочтительно более приблизительно 95% по весу одного стереοизомера соединения и наиболее предпочтительно более приблизительно 97% по весу одного стереοизомера соединения. Применяемый в данном документе термин "стереοизомерно обогащенный", если не указано иное, означает композицию, которая содержит более приблизительно 60% по весу одного стереοизомера соединения, предпочтительно более приблизительно 70% по весу, более предпочтительно более приблизительно 80% по весу одного стереοизомера соединения. Применяемый в данном документе термин "энантиοмерно чистый", если не указано иное, означает стереοизомерно чистую композицию на основе соединения, имеющего один хиральный центр. Подобным образом, термин "стереοизомерно обогащенный" означает стереοизомерно обогащенную композицию на основе соединения, имеющего один хиральный центр. Применяемые в данном документе стереοизомерные или диастереοмерные смеси означают композицию, которая содержит более одного стереοизомера соединения. Типичная стереοизомерная смесь соединения содержит приблизительно 50% по весу одного стереοизомера соединения и приблизительно 50% по весу других стереοизомеров соединения, или содержит более приблизительно 50% по весу одного стереοизомера соединения и менее приблизительно 50% по весу других стереοизомеров соединения, или содержит более приблизительно 45% по весу одного стереοизомера соединения и менее приблизительно 55% по весу других стереοизомеров соединения, или содержит более приблизительно 40% по весу одного стереοизомера соединения и менее приблизительно 60% по весу других стереοизомеров соединения, или содержит более приблизительно 35% по весу одного стереοизомера соединения и менее приблизительно 65% по весу других стереοизомеров соединения.

[0024] Следует понимать, что соединения, представленные в данном документе, могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут находиться в одной из конфигураций (*R*) или (*S*), а также представлять собой их смесь. Следует понимать, что хиральные центры соединений, представленных в данном документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понимать, что для соединений, подвергающихся эпимеризации *in vivo*, введение соединения в его форме (*R*) эквивалентно введению соединения в форме (*S*).

[0025] Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с применением традиционных методик, например, хроматографии на хиральной стационарной фазе.

[0026] Термин "таутомеры" относится к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут отличаться, например, в зависимости от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут демонстрировать следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



[0027] Применяемый в данном документе термин "изотополог" представляет собой изотопно обогащенное соединение. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от встречающегося в природе изотопного состава такого атома. "Изотопно обогащенное" также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от встречающегося в природе изотопного состава такого атома. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Меченные радиоактивным изотопом и изотопно обогащенные соединения применимы в качестве терапевтических средств, например, терапевтических средств против множественной миеломы, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Подразумевается, что все изотопные варианты соединений, описанных в данном документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, охватываются объемом вариантов осуществления, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления представлены изотопологи соединений, например, изотопологи соединения 1, соединения 2 или соединения 3 представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. В некоторых вариантах осуществления изотопологи, представленные в данном документе, представляют собой обогащенные дейтерием соединения. В некоторых вариантах осуществления изотопологи, представленные в данном документе, представляют собой обогащенные дейтерием соединения, в которых дейтерирование происходит в хиральном центре.

[0028] Следует отметить, что если имеется расхождение между изображенной структурой и названием для такой структуры, то изображенной структуре придается большая значимость.

[0029] Применяемый в данном документе термин "множественная миелома" относится к гематологическим состояниям, характеризующимся злокачественными плазматическими клетками, и включает следующие нарушения: моноклональную гаммапатию неясного генеза (MGUS); множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска; впервые диагностированную множественную миелому (в том числе впервые диагностированную множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска); множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации и не удовлетворяющую критериям трансплантации; "тлеющую" (индолентную) множественную миелому (в том числе "тлеющую" множественную миелому низкого риска, промежуточного риска и высокого риска); активную множественную миелому; солитарную плазмоцитому; экстрамедуллярную плазмоцитому; лейкоз плазматических клеток; множественную миелому центральной нервной системы; миелому легких цепей; несекреторную миелому; миелому иммуноглобулина класса D и миелому иммуноглобулина класса E; а также множественную миелому, характеризующуюся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32) или t(6;20)); транслокации MMSET (например, t(4;14)(p16;q32)); транслокации MAF (например, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13) или t(14;20)(q32;q11)); или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del(17/17p), отличное от гипердиплоидии состояние и приобретение (1q)). В одном варианте осуществления множественную миелому характеризуют в соответствии с Международной системой стадирования множественной миеломы (ISS). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии I, как охарактеризовано с помощью ISS (например, сывороточный β 2-микроглобулин $<3,5$ мг/л и сывороточный альбумин $\geq 3,5$ г/дл). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии III, как охарактеризовано с помощью ISS (например, сывороточный β 2-микроглобулин $>5,4$ мг/л). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии II, как охарактеризовано с помощью ISS (например, стадия, отличная от стадии I или III).

[0030] Применяемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение", если не указано иное, относятся к облегчению или уменьшению тяжести симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подвергаемым лечению, например, множественной миеломой.

[0031] Термин "предупреждение" включает подавление симптома конкретного заболевания или нарушения, например, множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления пациенты с множественной миеломой в семейном анамнезе являются кандидатами для применения профилактических схем. Обычно термин "осуществление предупреждения" относится к введению лекарственного средства до появления симптомов, в частности, пациентам, подверженным риску развития множественной миеломы.

[0032] Применяемый в данном документе термин "осуществление контроля", если не указано иное, охватывает осуществление предупреждения рецидива конкретного заболевания или нарушения, такого как множественная миелома, у пациента, который страдал им, увеличение времени сохранения ремиссии у пациента, который страдал заболеванием или нарушением, уменьшение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или предотвращения симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подлежащим контролю.

[0033] Применяемый в данном документе "субъект" или "пациент" представляет собой животное, как правило, млекопитающее, включая человека, например пациента-человека.

[0034] Термин "рецидивирующая" относится к ситуации, при которой у пациентов, у которых наблюдалась ремиссия множественной миеломы после терапии, происходит возвращение клеток миеломы и/или уменьшение количества нормальных клеток в костном мозге.

[0035] Термин "рефрактерная или резистентная" относится к обстоятельству, при котором у пациентов даже после интенсивного лечения имеются остаточные клетки миеломы и/или уменьшение количества нормальных клеток в костном мозге.

[0036] Применяемый в данном документе термин "индукционная терапия" относится к первому лечению, назначаемому при заболевании, или первому лечению, назначаемому с целью вызвать полную ремиссию заболевания, такого как рак. При отдельном применении индукционная терапия признается лучшим доступным лечением. Если обнаружен остаточный рак, пациенты получают лечение с помощью другой терапии, называемой повторной индукционной. Если пациент находится в полной ремиссии после

индукционной терапии, то назначают дополнительную консолидирующую и/или поддерживающую терапию для продления ремиссии или потенциального излечения пациента.

[0037] Применяемый в данном документе термин "консолидирующая терапия" относится к лечению заболевания, назначаемому после впервые достигнутой ремиссии. Например, консолидирующая терапия рака представляет собой лечение, назначаемое после того, как рак исчез после начальной терапии. Консолидирующая терапия может включать лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток или лечение с помощью противоопухолевых лекарственных средств. Консолидирующую терапию также называют интенсифицирующей терапией и терапией после ремиссии.

[0038] Применяемый в данном документе термин "поддерживающая терапия" относится к лечению заболевания, назначаемому после достижения ремиссии или наилучшего ответа с целью предупреждения или замедления рецидива. Поддерживающая терапия может включать химиотерапию, гормональную терапию или таргетную терапию.

[0039] Применяемый в данном документе термин "ремиссия" представляет собой снижение проявления или исчезновение признаков и симптомов рака, например, множественной миеломы. При частичной ремиссии исчезают некоторые, но не все признаки и симптомы рака. При полной ремиссии все признаки и симптомы рака исчезают, хотя рак все еще может оставаться в организме.

[0040] Применяемый в данном документе термин "трансплантат" относится к терапии высокими дозами с сохранением стволовых клеток. Гемопозитические (кровяные) или стволовые клетки костного мозга применяются не в качестве лечения, а для сохранения жизни пациента после терапии высокими дозами, например, химиотерапии и/или облучения с помощью высоких доз. Трансплантат включает "аутологичный" трансплантат стволовых клеток (ASCT), который относится к применению собственных стволовых клеток пациентов, собранных и применяемых в качестве замещающих клеток. В некоторых вариантах осуществления трансплантат также включает tandemный трансплантат или множественные трансплантаты.

[0041] Применяемые в данном документе термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения, если не указано иное, относятся к количеству, достаточному для обеспечения терапевтической пользы при лечении, предупреждении и/или контроле заболевания, например, множественной миеломы, или для задержки или минимизации одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением, подлежащим лечению. Термины "терапевтически

эффективное количество" и "эффективное количество" могут охватывать количество, которое улучшает общую терапию, ослабляет или устраняет симптомы или причины заболевания или нарушения или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[0042] Термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение одного или нескольких терапевтических средств (например, соединения, представленного в данном документе, и другого средства против множественной миеломы, противоракового средства или средства поддерживающей терапии) либо одновременно, либо параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений. В одном варианте осуществления средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время или оказывают свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. В одном варианте осуществления терапевтические средства находятся в одной и той же композиции или стандартной лекарственной форме. В другом варианте осуществления терапевтические средства находятся в отдельных композициях или стандартных лекарственных формах.

[0043] Применяемый в данном документе термин "терапевтическое средство", представленный в данном документе, если не указано иное, не ограничивается одним терапевтическим средством, и в определенных вариантах осуществления может представлять собой комбинацию одного или нескольких различных терапевтических средств. Одно или несколько терапевтических средств можно вводить в комбинации друг с другом, как описано в данном документе. Применяемый в данном документе термин "терапевтическое средство", если не указано иное, может использоваться взаимозаменяемо с "лечебной терапией" и не ограничивается терапевтическим веществом. Например, терапевтическое средство может представлять собой противораковое лечение, такое как лучевая терапия или CAR-T терапия.

[0044] "Циклическая терапия" относится к схеме или терапии, которая включает период введения, описанный в данном документе, и необязательно период отдыха, описанный в данном документе.

[0045] Применяемый в данном документе термин "период введения" относится к периоду времени, в течение которого субъекту непрерывно или активно вводят соединение или композицию, описанную в данном документе.

[0046] Применяемый в данном документе термин "период отдыха" относится к периоду времени, часто следующему за периодом введения, когда субъекту не вводят соединение или композицию, описанную в данном документе (например, прекращение

лечения). В определенных вариантах осуществления "период отдыха" относится к периоду времени, когда субъекту не вводят одно средство или прекращают лечение с применением конкретного соединения. В таких вариантах осуществления субъекту можно вводить второе терапевтическое средство (например, средство, отличное от соединения или композиции, вводимых в предыдущий период введения).

[0047] Термин "средство поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое обеспечивает лечение, предупреждение или контроль неблагоприятного эффекта от лечения соединением 1, соединением 2 или соединением 3 или его энантиомером или смесью энантиомеров, таутомерами, изотопологом или фармацевтически приемлемой солью.

[0048] Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и т. п.

[0049] В контексте рака, такого как множественная миелома, подавление можно оценивать по подавлению прогрессирования заболевания, подавлению роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению симптомов, связанных с опухолью, подавлению факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, остановке роста опухоли и регрессу опухолей, увеличению времени до прогрессирования (TTP), увеличению выживаемости без прогрессирования (PFS), увеличению общей выживаемости (OS), среди прочего. Применяемая в данном документе OS, означает время от начала лечения до смерти по любой причине. Применяемое в данном документе TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; при этом TTP не включает случаи смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от введения первой дозы соединения до первого случая прогрессирования заболевания или смерти по любой причине. В одном варианте осуществления показатели PFS будут рассчитаны с применением оценок Каплана-Мейера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до любого неудачного результата лечения, в том числе прогрессирования заболевания, прекращения лечения по любой причине или смерти. В одном варианте осуществления общая частота ответа (ORR) означает процентную долю пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления ORR означает

сумму процентных долей пациентов, у которых достигается полный и частичный ответы. В одном варианте осуществления ORR означает процентную долю пациентов, у которых лучший ответ \geq частичному ответу (PR), согласно единым критериям ответа IMWG. В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичному ответу (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого документального подтверждения ответа \geq частичному ответу (PR) до первого документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа. В одном варианте осуществления TTR означает время от введения первой дозы соединения до первого документального подтверждения ответа \geq частичному ответу (PR). В исключительном случае полное подавление обозначается в данном документе как предупреждение или химиопрофилактика. В этом контексте термин "предупреждение" включает либо предупреждение начала возникновения клинически очевидного рака в целом, либо предупреждение начала возникновения доклинически очевидной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предупреждение трансформации в злокачественные клетки или остановку или обращение прогрессирования предраковых клеток в злокачественные клетки. Оно включает профилактическое лечение лиц, подверженных риску развития рака.

[0050] В определенных вариантах осуществления лечение множественной миеломы можно оценить с помощью Международных унифицированных критериев ответа при множественной миеломе (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7) с применением определений ответа и конечной точки, представленных ниже:

| Подкатегория ответа | Критерии ответа ^a |
|------------------------|--|
| sCR | CR, как определено ниже, плюс нормальное соотношение FLC и отсутствие клональных клеток в костном мозге ^b по данным иммуногистохимии или иммунофлуоресценции ^c |
| CR | Отрицательная иммунофиксация в сыворотке крови и моче, и исчезновение любых плазмоцитом мягких тканей и <5% плазматических клеток в костном мозге ^b |
| VGPR | M-белок в сыворотке крови и моче обнаруживается с помощью иммунофиксации, но не при электрофорезе, или снижение уровня M-белка в сыворотке крови на 90% или больше плюс уровень M-белка в моче <100 мг за 24 ч |
| PR | <p>Снижение уровня M-белка в сыворотке крови на $\geq 50\%$ и снижение уровня M-белка в моче за 24 часа на $\geq 90\%$ или до <200 мг за 24 часа</p> <p>Если M-белок в сыворотке крови и моче не поддается измерению^d, вместо критериев M-белка требуется снижение разницы между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC на $\geq 50\%$</p> <p>Если M-белок в сыворотке крови и моче не поддается измерению, и световой анализ в сыворотке крови также не поддается измерению, требуется снижение количества плазматических клеток на $\geq 50\%$ вместо M-белка при условии, что процентная доля плазматических клеток на исходном уровне в костном мозге составляла $\geq 30\%$</p> <p>В дополнение к вышеперечисленным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется $\geq 50\%$ уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей</p> |

| Подкатегория ответа | Критерии ответа ^a |
|--|--|
| SD (не рекомендуется для применения в качестве индикатора ответа; стабильность заболевания лучше всего описывается с помощью получения оценок времени до прогрессирования) | Несоответствие критериям для CR, VGPR, PR или прогрессирования заболевания |

Сокращения: CR, полный ответ; FLC, свободная легкая цепь; PR, частичный ответ; SD, стабильное заболевание; sCR, строгий полный ответ; VGPR, очень хороший частичный ответ.

^a Все категории ответа требуют двух последовательных оценок, проводимых в любое время до назначения любого нового средства терапии; все категории также требуют отсутствия известных доказательств прогрессирования или новых очагов поражений костей, если были выполнены рентгенографические исследования. Для удовлетворения этих требований к ответу не требуются рентгенографические исследования.

^b Подтверждение с помощью повторной биопсии костного мозга не является необходимым.

^c Наличие/отсутствие клональных клеток основано на соотношении к/λ. Аномальное соотношение к/λ по данным иммуногистохимии и/или иммунофлуоресценции требует минимум 100 плазматических клеток для анализа. Аномальное соотношение, отражающее наличие аномального клона, составляет к/λ >4:1 или <1:2.

^d Поддающееся измерению заболевание, определяемое как минимум одним из следующих показателей: плазматические клетки костного мозга ≥30%; М-белок сыворотки крови ≥1 г/дл (≥10 г/л)[10 г/л]; М-белок в моче ≥200 мг/24 ч; анализ FLC в сыворотке крови: уровень вовлеченных FLC ≥10 мг/дл (≥100 мг/л); при условии, что соотношение FLC в сыворотке крови является аномальным.

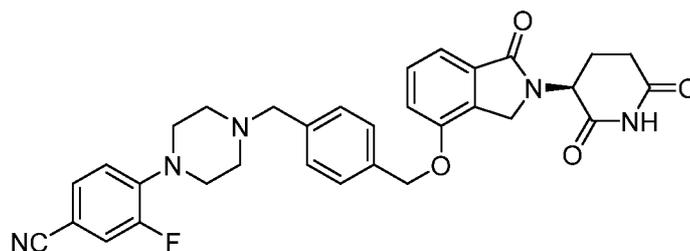
[0051] Применяемый в данном документе статус по шкале ECOG относится к функциональному статусу по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-655), как показано ниже:

| Балл | Описание |
|------|--|
| 0 | Полностью активен, способен осуществлять все функции, которые был способен осуществлять до заболевания, без ограничений |
| 1 | Ограничен в отношении физической нагрузки, но является амбулаторным пациентом и способен выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, работу в офисе. |
| 2 | Амбулаторный пациент и способен к самообслуживанию, но не способен выполнять трудовую деятельность. Активен в течение более приблизительно 50% активного времени суток. |
| 3 | Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, прикован к постели или креслу более 50% активного времени суток. |
| 4 | Полностью недееспособен. Не способен к какому-либо самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу |
| 5 | Мертвый |

[0052] Применяемые в данном документе термины "приблизительно" и "примерно", если не указано иное, когда они применяются в сочетании с дозами, количествами или весовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или весовой процент, которые признаются специалистом средней квалификации в данной области техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, полученному от указанной дозы, количества или весового процента. В одном варианте осуществления термины "приблизительно" и "примерно" при применении в этом контексте предполагают дозу, количество или весовой процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или весового процента.

СОЕДИНЕНИЯ

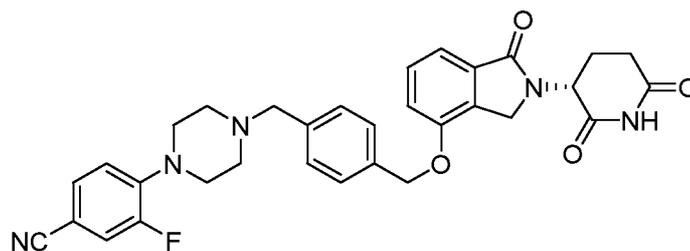
[0053] В одном варианте осуществления соединение, применяемое в способах, представленных в данном документе, представляет собой (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил формулы:



1,

или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль. (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил в данном документе также обозначается как "соединение 1".

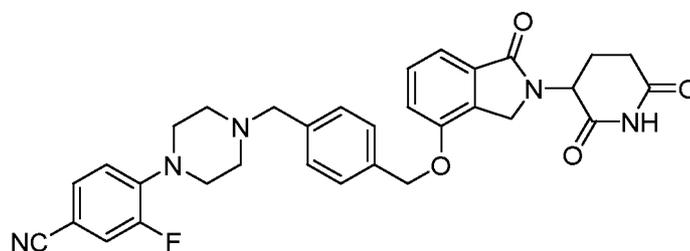
[0054] В одном варианте осуществления соединение, применяемое в способах, представленных в данном документе, представляет собой (R)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (обозначаемое в данном документе как "соединение 2") формулы:



2,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0055] В одном варианте осуществления соединение, применяемое в способах, представленных в данном документе, представляет собой 4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил (обозначаемое в данном документе как "соединение 3") формулы:



3,

или его таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемую соль.

[0056] В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют соединение 1 (свободное основание). В одном варианте

осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют таутомер соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют изотополог соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют гидробромидную соль соединения 1. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют моногидробромидную соль соединения 1. Определенные соли и полиморфные формы соединения 1 описаны в публикации заявки на патент США № 2020-0216418, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0057] В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют соединение 2. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют таутомер соединения 2. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют изотополог соединения 2. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 2.

[0058] В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют соединение 3. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют таутомер соединения 3. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют изотополог соединения 3. В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяют фармацевтически приемлемую соль соединения 3.

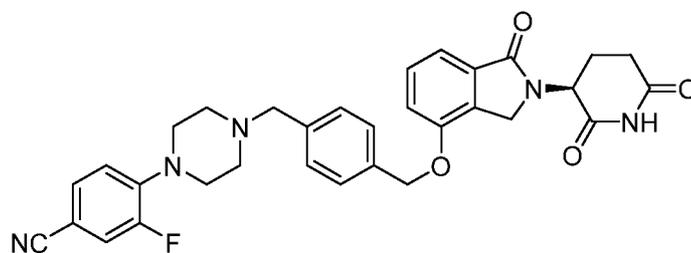
[0059] В одном варианте осуществления в способах, представленных в данном документе, применяются изотопно обогащенные аналоги соединений. В одном варианте осуществления изотопно обогащенные аналоги соединений, применяемых в способах, представленных в данном документе, включают соединения, описанные в патенте США № 10357489, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0060] Синтез и определенное применение соединений, представленных в данном документе, описаны в патенте США № 10357489 и публикации заявки на патент США № 2020-0215060, каждое из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

[0061] В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы применения (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, для лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы. В одном варианте осуществления второе средство представляет собой (i) комбинацию бортезомиба и дексаметазона; (ii) комбинацию даратумаба и дексаметазона; (iii) комбинацию карфилзомиба и дексаметазона; (iv) комбинацию элотузумаба и дексаметазона или (v) комбинацию изатуксимаба и дексаметазона. В одном варианте осуществления в данном документе представлен (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, где способ включает дополнительное введение второго активного средства, представленного в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе представлен (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)метил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает дополнительное введение второго активного средства, представленного в данном документе.

[0062] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой: (i) комбинацию бортезомиба и

дексаметазона; (ii) комбинацию даратумумаба и дексаметазона; (iii) комбинацию карфилзомиба и дексаметазона; (iv) комбинацию элотузумаба и дексаметазона или (v) комбинацию изатуксимаба и дексаметазона. Если не указано иное, "соединение формулы (I)" и "соединение 1" в данном документе используются взаимозаменяемо.

[0063] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ предупреждения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой: (i) комбинацию бортезомиба и дексаметазона; (ii) комбинацию даратумумаба и дексаметазона; (iii) комбинацию карфилзомиба и дексаметазона; (iv) комбинацию элотузумаба и дексаметазона или (v) комбинацию изатуксимаба и дексаметазона.

[0064] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ контроля множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым терапевтическим средством, где второе терапевтическое средство представляет собой: (i) комбинацию бортезомиба и дексаметазона; (ii) комбинацию даратумумаба и дексаметазона; (iii) комбинацию карфилзомиба и дексаметазона; (iv) комбинацию элотузумаба и дексаметазона или (v) комбинацию изатуксимаба и дексаметазона.

[0065] В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому, ранее не подвергавшуюся лечению.

[0066] В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому (NDMM). В одном варианте осуществления субъект удовлетворяет критериям трансплантации. В одном варианте осуществления субъект удовлетворяет критериям аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT).

[0067] В одном варианте осуществления соединение, представленное в данном документе (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль (например, гидробромидная соль)), вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, представленным в данном документе, в качестве первой линии лечения множественной миеломы.

[0068] В одном варианте осуществления соединение, представленное в данном документе (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль (например, гидробромидная соль)), вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, представленным в данном документе, в качестве индукционной терапии. В одном варианте осуществления за индукционной терапией следует аутологичная трансплантация стволовых клеток (ASCT) с поддержанием или без него в качестве части стандартного лечения (SOC).

[0069] В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM). В одном варианте осуществления субъект получил по меньшей мере одну предшествующую линию терапии. В одном варианте осуществления субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии терапии. В одном варианте осуществления субъект получил от одной до трех предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления субъект получил от двух до четырех предшествующих линий терапии. В одном варианте осуществления предшествующая линия терапии представляет собой противомиеломной терапии. В одном варианте осуществления у субъекта достигнут ответ (минимальный ответ [MR] или лучше) на по меньшей мере 1 предшествующую линию терапии. В одном варианте осуществления у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания (например, в пределах 6 месяцев) после достижения по меньшей мере частичного ответа на предшествующую линию терапии. В одном варианте осуществления предшествующие линии терапии включают терапию, в состав которой входит леналидомид. В одном варианте осуществления предшествующие линии терапии включают ингибитор протеасомы. В одном варианте осуществления ингибитор протеасомы представляет собой бортезомиб. В одном варианте осуществления ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В одном варианте осуществления ингибитор протеасомы представляет собой иксазомиб.

[0070] В одном варианте осуществления в данном документе также представлены способы индукции терапевтического ответа, оцениваемого с помощью Международных унифицированных критериев ответа при множественной миеломе (IURC) (см. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли

(например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0071] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения строгого полного ответа, полного ответа или очень хорошего частичного ответа, как определено согласно Международным унифицированным критериям ответа при множественной миеломе (IURC), у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0072] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования или выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0073] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0074] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0075] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его

фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0076] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0077] В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему множественную миелому, эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0078] В данном документе также представлены способы лечения пациентов, которые ранее подвергались лечению множественной миеломы, но не отвечают на стандартные методы терапии, а также пациентов, которые ранее не подвергались лечению. Кроме того, охватываются способы лечения пациентов, которые подвергались хирургическому вмешательству в попытке лечения множественной миеломы, а также пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству. Также в данном документе представлены способы лечения пациентов, которые ранее подвергались трансплантационной терапии, а также пациентов, которые не подвергались трансплантационной терапии.

[0079] Способы, представленные в данном документе, включают лечение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Способы, представленные в данном документе, включают предупреждение множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. Способы, представленные в данном документе, включают контроль множественной миеломы, которая является рецидивирующей, рефрактерной или резистентной. В некоторых таких вариантах осуществления миелома представляет собой первично, вторично, третично, четвертично или пятерично рецидивирующую множественную миелому. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, приводят к уменьшению, поддержанию или устранению минимального остаточного заболевания (MRD). В одном варианте осуществления в

данном документе представлен способ увеличения частоты и/или продолжительности отрицательного статуса MRD у пациентов с множественной миеломой, включающий введение эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли (например, гидробромидной соли)), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе. В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, предупреждение или контроль различных типов множественной миеломы, таких как моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS), множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска, впервые диагностированная множественная миелома (в том числе впервые диагностированная множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска), удовлетворяющая критериям трансплантации и не удовлетворяющая критериям трансплантации множественная миелома, "тлеющая" (индолентная) множественная миелома (в том числе "тлеющая" множественная миелома низкого риска, промежуточного риска и высокого риска), активная множественная миелома, солитарная плазмочитома, экстрамедуллярная плазмочитома, лейкоз плазматических клеток, множественная миелома центральной нервной системы, миелома легких цепей, несекреторная миелома, миелома иммуноглобулина класса D и миелома иммуноглобулина класса E, путем введения терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе. В другом варианте осуществления способы, представленные в данном документе, охватывают лечение, предупреждение или контроль множественной миеломы, характеризующейся генетическими аномалиями, такими как транслокации циклина D (например, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32) или t(6;20)); транслокации MMSET (например, t(4;14)(p16;q32)); транслокации MAF (например, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13) или t(14;20)(q32;q11)) или другие хромосомные факторы (например, делеция 17p13 или хромосомы 13; del(17/17p), отличное от гипердиплоидии состояние и приобретение (1q)), путем введения терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления множественную миелому характеризуют в соответствии с Международной системой стадирования множественной миеломы (ISS). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии I, как охарактеризовано с помощью ISS (например, сывороточный β 2-микроглобулин $<3,5$ мг/л и сывороточный альбумин $\geq 3,5$ г/дл). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому

стадии III, как охарактеризовано с помощью ISS (например, сывороточный $\beta 2$ -микроглобулин $>5,4$ мг/л). В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой множественную миелому стадии II, как охарактеризовано с помощью ISS (например, стадия, отличная от стадии I или III).

[0080] В некоторых вариантах осуществления способы, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представлены в данном документе как индукционная терапия. В некоторых вариантах осуществления способы, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представлены в данном документе как консолидирующая терапия. В некоторых вариантах осуществления способы, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения 1 или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым активным средством, представлены в данном документе как поддерживающая терапия.

[0081] В одном варианте осуществления способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска. В некоторых таких вариантах осуществления множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной. В одном варианте осуществления множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая рецидивирует в пределах 12 месяцев после первого лечения. В еще одном варианте осуществления множественная миелома высокого риска представляет собой множественную миелому, которая характеризуется генетическими аномалиями, например, одной или несколькими из $\text{del}(17/17\text{p})$ и $\text{t}(14;16)(\text{q}32;\text{q}32)$. В некоторых таких вариантах осуществления множественная миелома высокого риска является рецидивирующей или рефрактерной в отношении одного, двух или трех предшествующих средств лечения.

[0082] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию Q331. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R273H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию K132N. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337. В одном

варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R337L. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию W146. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию S261T. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E286K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию R175H. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию E258K. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161. В одном варианте осуществления мутация p53 представляет собой мутацию A161T.

[0083] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53 дикого типа.

[0084] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа.

[0085] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией одного или нескольких онкогенных факторов. В одном варианте осуществления один или несколько онкогенных факторов выбраны из группы, состоящей из C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, циклина D1 и циклина D. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией C-MAF. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией MAFB. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией FGFR3 и MMset. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией C-MAF, FGFR3 и MMset. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией циклина D1. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией MAFB и циклина D1. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется активацией циклина D.

[0086] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется одной или несколькими хромосомными транслокациями. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(14;16). В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой t(14;20). В одном варианте

осуществления хромосомная транслокация представляет собой $t(4;14)$. В одном варианте осуществления хромосомные транслокации представляют собой $t(4;14)$ и $t(14;16)$. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой $t(11;14)$. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой $t(6;20)$. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой $t(20;22)$. В одном варианте осуществления хромосомные транслокации представляют собой $t(6;20)$ и $t(20;22)$. В одном варианте осуществления хромосомная транслокация представляет собой $t(16;22)$. В одном варианте осуществления хромосомные транслокации представляют собой $t(14;16)$ и $t(16;22)$. В одном варианте осуществления хромосомные транслокации представляют собой $t(14;20)$ и $t(11;14)$.

[0087] В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 Q331, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в $t(14;16)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в $t(14;16)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 K132N, активацией MAFB и хромосомной транслокацией в $t(14;20)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в $t(4;14)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией C-MAF и хромосомной транслокацией в $t(14;16)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией FGFR3, MMset и C-MAF и хромосомными транслокациями в $t(4;14)$ и $t(14;16)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется гомозиготной делецией p53, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в $t(11;14)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 R337L, активацией циклина D1 и хромосомной транслокацией в $t(11;14)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 W146, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в $t(4;14)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 S261T, активацией MAFB и хромосомными транслокациями в $t(6;20)$ и $t(20;22)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 E286K, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в $t(4;14)$. В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 R175H, активацией FGFR3 и MMset и хромосомной транслокацией в $t(4;14)$. В одном варианте осуществления

множественная миелома характеризуется мутацией p53 E258K, активацией C-MAF и хромосомными транслокациями в t(14;16) и t(16;22). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется p53 дикого типа, активацией MAFB и циклина D1 и хромосомными транслокациями в t(14;20) и t(11;14). В одном варианте осуществления множественная миелома характеризуется мутацией p53 A161T, активацией циклина D и хромосомной транслокацией в t(11;14).

[0088] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации. В другом варианте осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, не удовлетворяющую критериям трансплантации.

[0089] В еще одних вариантах осуществления множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, через менее 12 месяцев) после начального лечения. Во еще одних вариантах осуществления множественная миелома характеризуется ранним прогрессированием (например, через менее 12 месяцев) после трансплантации аутологичных стволовых клеток. В другом варианте осуществления множественная миелома является рефрактерной в отношении леналидомида. В другом варианте осуществления множественная миелома является рефрактерной в отношении помалидомида. В некоторых таких вариантах осуществления прогнозируется, что множественная миелома является рефрактерной в отношении помалидомида (например, путем определения молекулярных характеристик). В другом варианте осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной в отношении 3 или более средств лечения и подвергалась воздействию ингибитора протеасомы (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомеиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида) или является дважды рефрактерной в отношении ингибитора протеасомы и иммуномодулирующего соединения. Во еще одних вариантах осуществления множественная миелома является рецидивирующей или рефрактерной в отношении 3 или более предшествующих методов терапии, в том числе, например, моноклонального антитела к CD38 (mAb к CD38, например, даратумумаба или изатуксимаба), ингибитора протеасомы (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида) или является

дважды рефрактерной в отношении ингибитора протеасомы или иммуномодулирующего соединения и mAb к CD38. Во все еще других вариантах осуществления множественная миелома является трижды рефрактерной, например, множественная миелома является рефрактерной в отношении ингибитора протеасомы (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, опрозомиба или маризомиба), иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида) и одного другого активного средства, как описано в данном документе.

[0090] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения и/или контроля множественной миеломы, в том числе рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы у пациентов с нарушением функции почек или его симптомом, включающие введение пациенту, имеющему рецидивирующую/рефрактерную множественную миелому с нарушением функции почек, терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или фармацевтически приемлемой его соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе.

[0091] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения и/или контроля множественной миеломы, в том числе рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы у ослабленных пациентов или с симптомом ослабленности, включающие введение ослабленному пациенту, имеющему множественную миелому, терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе. В некоторых таких вариантах осуществления ослабленный пациент характеризуется тем, что он не удовлетворяет критериям индукционной терапии или у него есть непереносимость к лечению дексаметазоном. В некоторых таких вариантах осуществления ослабленный пациент является лицом пожилого возраста, например, возрастом старше 65 лет.

[0092] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, где множественная миелома представляет собой множественную миелому, рецидивирующую/рефрактерную в отношении четвертой линии.

[0093] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, в качестве индукционной терапии, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную, удовлетворяющую критериям трансплантации множественную миелому.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную, удовлетворяющую критериям трансплантации множественную миелому до проведения другой терапии или трансплантации.

[0095] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, в качестве поддерживающей терапии после другой терапии или трансплантации. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому, удовлетворяющую критериям трансплантации, до проведения другой терапии и/или трансплантации. В некоторых вариантах осуществления другой терапией, предшествующей трансплантации, является лечение с помощью химиотерапии или соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли).

[0096] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, где множественная миелома представляет собой множественную миелому высокого риска, которая является рецидивирующей или рефрактерной в отношении одного, двух или трех предшествующих средств лечения.

[0097] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения, предупреждения или контроля множественной миеломы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную, не удовлетворяющую критериям трансплантации множественную миелому.

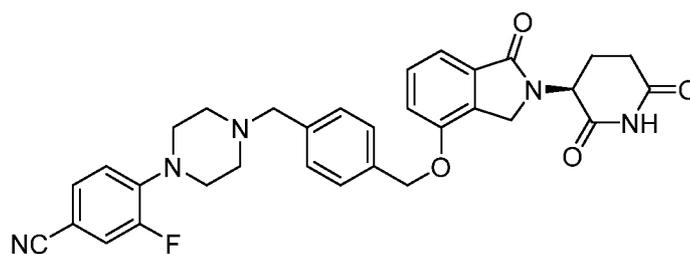
[0098] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению с помощью одного из способов, представленных в данном документе, не подвергался лечению с помощью терапии множественной миеломы до введения соединения, представленного в данном документе (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), в комбинации со вторым активным средством, представленным в данном документе. В определенных вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению с помощью одного из способов, представленных в данном документе, развилась резистентность к лекарственным средствам в отношении терапии множественной миеломы. В некоторых таких вариантах осуществления у пациента развилась резистентность к одному, двум или трем средствам терапии для лечения множественной миеломы, где средства терапии выбраны из моноклонального антитела к CD38 (mAb к CD38, например, даратумумаба или изатуксимаба), ингибитора протеасомы (например, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба или маризомиба) и иммуномодулирующего соединения (например, талидомида, леналидомида, помалидомида, ибердомида или авадомида).

[0099] Способы, представленные в данном документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет или старше. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет менее 65 лет. В других вариантах осуществления возраст субъекта составляет более 65 лет. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта пожилого возраста с множественной

миеломой, такого как субъект возрастом старше 65 лет. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъекта пожилого возраста с множественной миеломой, такого как субъект возрастом старше 75 лет.

[00100] В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию элутузумаба и дексаметазона.

[00101] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с элутузумабом и дексаметазоном. В одном варианте осуществления в данном документе представлено соединение для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося формулой (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с элутузумабом и дексаметазоном.

[00102] Элутузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, которое специфически нацеливается на белок представителя 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAMF7). В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в соответствии с листком-вкладышем для Empliciti®. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в дозе приблизительно 20 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном

варианте осуществления элутузумаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления элутузумаб вводят путем внутривенной инфузии.

[00103] В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 40 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 36 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 28 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 16 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 8 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят перорально. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят внутривенно. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инфузии.

[00104] В одном варианте осуществления элутузумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00105] В одном варианте осуществления элутузумаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

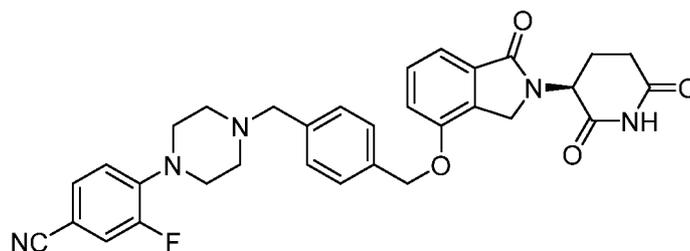
[00106] В одном варианте осуществления элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 28 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг (что в общей сложности составляет 36 мг) в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла.

[00107] В одном варианте осуществления элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе

приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 8 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг (что в общей сложности составляет 16 мг) в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла.

[00108] В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию изатуксимаба и дексаметазона.

[00109] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с изатуксимабом и дексаметазоном. В одном варианте осуществления в данном документе представлено соединение для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося формулой (I), или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с изатуксимабом и дексаметазоном.

[00110] Изатуксимаб представляет собой моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G1 (IgG1), которое связывается с CD38, экспрессируемым на поверхности гемопоэтических и опухолевых клеток, в том числе клеток ММ. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в соответствии с листком-вкладышем для Sarclisa®. В

одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в дозе приблизительно 10 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят путем внутривенной инфузии.

[00111] В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 40 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят перорально. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят внутривенно. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инфузии.

[00112] В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

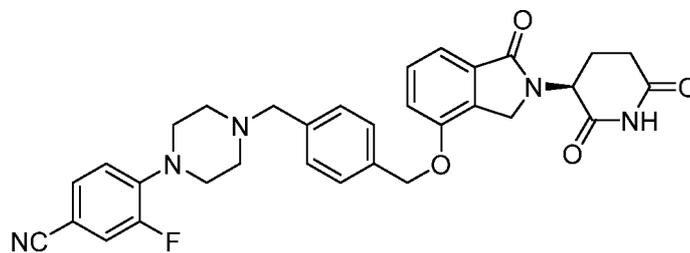
[00113] В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

[00114] В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00115] В одном варианте осуществления изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00116] В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию бортезомиба и дексаметазона.

[00117] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном.

[00118] Бортезомиб представляет собой ингибитор протеасомы. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в соответствии с листком-вкладышем для Velcade®. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дозе приблизительно 1,3 мг/м² в сутки. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дни 1, 4, 8 и 11 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1 и 8 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дни 1, 4, 8 и 11 на протяжении не более шести 21-дневных циклов. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дни 1, 4, 8 и 11 шести 21-дневных циклов. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно. В одном варианте осуществления бортезомиб вводят путем подкожной инфузии.

[00119] В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 10 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 2, 8 и 9 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11

и 12 на протяжении не более шести 21-дневных циклов. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 шести 21-дневных циклов. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят перорально.

[00120] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дни 1, 4, 8 и 11 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1 и 8 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 2, 8 и 9 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00121] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят в дни 1, 4, 8 и 11 (на протяжении не более) шести 21-дневных циклов; а дексаметазон вводят в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого из 21-дневных циклов.

[00122] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно, а дексаметазон вводят перорально.

[00123] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно в дозе приблизительно $1,3 \text{ мг/м}^2$ в дни 1, 4, 8 и 11 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1 и 8 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 2, 8 и 9 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов).

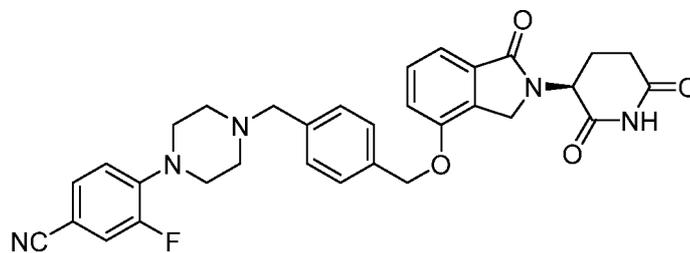
[00124] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно в дозе приблизительно $1,3 \text{ мг/м}^2$ в дни 1, 4, 8 и 11 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1 и 8 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально в дозе приблизительно 10 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 2, 8 и 9 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00125] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно в дозе приблизительно $1,3 \text{ мг/м}^2$ в дни 1, 4, 8 и 11 (на протяжении не более) шести 21-дневных циклов; а дексаметазон вводят перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого из 21-дневных циклов.

[00126] В одном варианте осуществления бортезомиб вводят подкожно в дозе приблизительно $1,3 \text{ мг/м}^2$ в дни 1, 4, 8 и 11 (на протяжении не более) шести 21-дневных циклов; а дексаметазон вводят перорально в дозе приблизительно 10 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого из 21-дневных циклов.

[00127] В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию даратумумаба и дексаметазона.

[00128] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с даратумумабом и дексаметазоном.

[00129] Даратумумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G (IgG)_k, которое нацеливается на CD38, молекулу клеточной поверхности, которая экспрессируется злокачественными плазматическими клетками. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в соответствии с листком-вкладышем для Darzalex®. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дозе приблизительно 16 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дозе приблизительно 1800 мг в сутки. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первых трех 21-дневных циклов, в день 1 четвертого-восьмого 21-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят путем внутривенной инфузии. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят подкожно. В одном варианте осуществления даратумумаб вводят путем подкожной инфузии.

[00130] В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или

фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 40 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 8 и 15 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления дексаметазон вводят перорально. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят внутривенно. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инфузии.

[00131] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00132] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят в дни 1, 8 и 15 первых трех 21-дневных циклов, в день 1 четвертого-восьмого 21-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8 и 15 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00133] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно или подкожно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

[00134] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 16 мг/кг или подкожно в дозе приблизительно 1800 мг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально или внутривенно в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

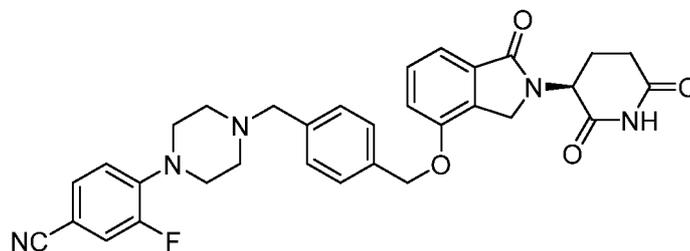
[00135] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 16 мг/кг или подкожно в дозе приблизительно 1800 мг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально или внутривенно в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00136] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 16 мг/кг или подкожно в дозе приблизительно 1800 мг в дни 1, 8 и 15 первых трех 21-дневных циклов, в день 1 четвертого-восьмого 21-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально или внутривенно в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8 и 15 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00137] В одном варианте осуществления даратумумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 16 мг/кг или подкожно в дозе приблизительно 1800 мг в дни 1, 8 и 15 первых трех 21-дневных циклов, в день 1 четвертого-восьмого 21-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят перорально или внутривенно в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8 и 15 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00138] В одном варианте осуществления второе терапевтическое средство представляет собой комбинацию карфилзомиба и дексаметазона.

[00139] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном.

[00140] Карфилзомиб представляет собой тетрапептидный эпоксикетонный ингибитор протеасомы, который необратимо связывается с N-концевыми треонин-содержащими активными сайтами 20S-протеасомы. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в соответствии с листком-вкладышем для Kyprolis®. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в дозе приблизительно 20 мг/м² в сутки. В одном варианте

осуществления карфилзомиб вводят в дозе приблизительно 56 мг/м² в сутки. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в дни 1, 8 и 15 первых двенадцати 28-дневных циклов и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов). В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят внутривенно. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят путем внутривенной инфузии.

[00141] В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в соответствии с утвержденным на местном уровне листком-вкладышем или фармацевтическим руководством по приготовлению, введению и хранению препарата. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 40 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дозе приблизительно 20 мг в сутки. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят перорально. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят внутривенно. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инъекции. В одном варианте осуществления дексаметазон вводят путем внутривенной инфузии.

[00142] В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят в дни 1, 8 и 15 первых двенадцати 28-дневных циклов и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00143] В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

[00144] В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят внутривенно в дозе приблизительно 20 мг/м² в день 1 первого 28-дневного цикла, в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 1, 8 и 15 второго-двенадцатого 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00145] В одном варианте осуществления карфилзомиб вводят внутривенно в дозе приблизительно 20 мг/м² в день 1 первого 28-дневного цикла, в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 8 и 15 первого 28-дневного цикла, в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 1, 8 и 15 второго-двенадцатого 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 56 мг/м² в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно

или перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

[00146] В одном варианте осуществления первую терапию (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), представленную в данном документе, вводят до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель до) введения субъекту второго терапевтического средства, представленного в данном документе.

[00147] В одном варианте осуществления первую терапию (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), представленную в данном документе, вводят одновременно с введением субъекту второй терапии, представленной в данном документе.

[00148] В одном варианте осуществления первую терапию (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение 1 или его энантиомер, смесь энантиомеров, таутомер, изотополог или фармацевтически приемлемая соль), представленную в данном документе, вводят после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения субъекту второго терапевтического средства, представленного в данном документе.

[00149] В одном варианте осуществления вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления вводят соединение формулы (I) (свободное основание). В одном варианте осуществления вводят гидробромидную соль соединения формулы (I). В одном варианте осуществления соединение вводят перорально.

[00150] В одном варианте осуществления соединение вводят один раз в сутки (QD) или разделяют на несколько доз, вводимых за сутки, например, два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (т. е. раз в сутки в течение последовательных дней или каждый день), периодическим, например, в циклах (т. е. включая дни, недели или месяцы отдыха без введения лекарственного средства).

осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 0,9 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,1 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,2 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,3 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,4 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,5 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,6 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,7 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,8 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 1,9 мг один раз в сутки. В одном варианте осуществления соединения вводят в дозе приблизительно 2 мг один раз в сутки.

[00153] В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидробромидную соль соединения 1) вводят в течение 7 дней с последующими 7-днями отдыха. В одном варианте осуществления соединения вводят в течение 14 дней с последующими 7 днями отдыха. В одном варианте осуществления соединения вводят в течение 21 дней с последующими 7 днями отдыха.

[00154] В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение, например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль (например, гидробромидную соль соединения 1), вводят в дни 1-14 21-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дни 1-21 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления соединения вводят в дни 1-7 и дни 15-21 28-дневного цикла. За периодом введения соединения следует отдых от приема соединения в оставшиеся дни цикла.

[00155] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение элутузумаба в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

[00156] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

[00157] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-7 и дни 15-21 каждого из 28-дневных циклов.

[00158] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение бортезомиба в дни 1, 4, 8 и 11 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1 и 8 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 2, 8 и 9 последующего(-их) 21-дневного(-ых) цикла(-ов) и (iii) введение соединения в дни 1-14 каждого из 21-дневных циклов.

[00159] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение даратумумаба в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

[00160] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение даратумумаба в дни 1, 8 и 15 первых трех 21-дневных циклов, в день 1 четвертого-восьмого 21-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8 и 15 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1, 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов) и (iii) введение соединения в дни 1-14 первых восьми 21-дневных циклов и в дни 1-21 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00161] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение даратумумаба в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов, в дни 1 и 15 третьего-шестого 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-7 и дни 15-21 первых шести 28-дневных циклов и в дни 1-21 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов).

[00162] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение карфилзомиба в дни 1, 8 и 15 первых двенадцати 28-дневных циклов и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

[00163] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения впервые диагностированной множественной миеломы, включающий (i) введение бортезомиба в дни 1, 4, 8 и 11 (на протяжении не более) шести 21-дневных циклов; (ii) введение дексаметазона в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого из 21-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-14 каждого из 21-дневных циклов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00164] Фармацевтические композиции, представленные в данном документе, содержат терапевтически эффективные количества одного или нескольких соединений, представленных в данном документе, и/или второе активное средство, представленное в данном документе, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

[00165] Соединения могут быть составлены в подходящие фармацевтические препараты, такие как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения или в стерильные растворы или суспензии для офтальмологического или парентерального введения, а также в виде препарата для трансдермального пластыря и сухих порошковых ингаляторов. Как правило, описанные выше соединения составляют фармацевтические композиции с применением методик и процедур, хорошо известных в данной области техники (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

[00166] В композициях эффективные концентрации одного или нескольких соединений или фармацевтически приемлемых солей смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или средой-носителем. В определенных вариантах осуществления концентрации соединений в композициях после введения эффективны для доставки количества, которое обеспечивает лечение, предупреждение или облегчение одного или нескольких симптомов и/или прогрессирования множественной миеломы.

[00167] Как правило, композиции составлены для введения однократной дозировки. Для составления композиции массовую долю соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают в выбранной среде-носителе при эффективной концентрации, так что в состоянии, которое подвергают лечению, наступает облегчение или улучшение. Фармацевтические носители или среды-носители, подходящие для введения соединений, представленных в данном документе, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области техники, которые подходят для конкретного способа введения.

[00168] Кроме того, соединения могут быть составлены в качестве единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или могут быть объединены с другими активными ингредиентами. Липосомальные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткани, такие как липосомы, нацеленные на опухоли, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомальные составы могут быть получены, как известно в данной области техники. Вкратце, липосомы, такие как мультиламеллярные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания яичного фосфатидилхолина и фосфатидилсерина головного мозга (молярное соотношение 7:3) на внутренней поверхности колбы. Добавляют раствор соединения, представленного в данном документе, в фосфатно-солевом буферном растворе, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и встряхивают колбу до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, гранулируют центрифугированием, а затем повторно суспендируют в PBS.

[00169] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для оказания терапевтически полезного эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов в отношении пациента, которого подвергают лечению. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена

эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в данном документе, а затем экстраполирована на их основании в дозировки для людей.

[00170] Концентрация активного соединения в фармацевтической композиции будет зависеть от всасывания, распределения в тканях, инактивации, метаболизма и скоростей выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, графика дозирования и вводимого количества, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, доставляемое количество является достаточным для ослабления одного или несколько симптомов рака, включая солидные опухоли и опухоли, происходящие из кроветворной ткани.

[00171] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутривенного, подкожного или местного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные средства, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть заключены в ампулы, шприцы-ручки, одноразовые шприцы или флаконы с одной или несколькими дозами, изготовленные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

[00172] В случаях, если соединения проявляют недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают без ограничения применение соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), применение поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

[00173] После смешивания или добавления соединения(-ий) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т. п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, в том числе предполагаемого способа введения и растворимости соединения в выбранном носителе или среде-носителе. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов заболевания, нарушения или состояния, которое подвергается лечению, и может быть определена эмпирически.

[00174] Фармацевтические композиции предназначены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли,

порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы или суспензии и пероральные растворы или суспензии и эмульсии масло-вода, содержащие подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводят в стандартных лекарственных формах или лекарственных формах с многократными дозировками. Стандартные лекарственные формы, используемые в данном документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для субъекта-человека и субъекта-животного и упакованным индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем, средой-носителем или разбавителем. Примеры стандартных лекарственных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Стандартные лекарственные формы можно вводить в виде дробных частей или кратных им количеств. Лекарственная форма с многократными дозировками представляет собой совокупность идентичных стандартных лекарственных форм, упакованных в единый контейнер, предназначенных для введения в разделенных стандартных лекарственных формах. Примеры лекарственных форм с многократными дозировками включают флаконы, бутылочки с таблетками или капсулами или бутылочки с пинтами или галлонами. Следовательно, лекарственная форма с многократными дозировками представляет собой множество стандартных лекарственных форм, которые не разделены в упаковке.

[00175] Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100%, при этом остальную часть составляет нетоксичный носитель. Для перорального введения фармацевтически приемлемая нетоксичная композиция образуется путем включения любого из обычно используемых вспомогательных веществ, таких как, например, маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, тальк, производные целлюлозы, кроскармеллоза натрия, глюкоза, сахароза, карбонат магния или сахарин натрия с фармацевтической степенью чистоты. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы с длительным высвобождением, такие как без ограничения имплантаты и микрокапсулированные системы доставки и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, сложные полиортоэфир, полимолочная кислота и другие. Способы получения таких композиций известны специалистам в данной области техники.

[00176] Активные соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые защищают соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы или покрытия с медленным высвобождением.

[00177] Композиции могут включать другие активные соединения для получения требуемых комбинаций свойств. Представленные в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, также могут быть преимущественно введены в терапевтических или профилактических целях вместе с другим фармакологическим средством, известным в данной области техники, имеющим ценность для лечения одного или нескольких заболеваний или патологических состояний, упомянутых в данном документе выше, таких как заболевания, связанные с окислительным стрессом. Следует понимать, что такая комбинированная терапия составляет дополнительный аспект композиций и способов лечения, представленных в данном документе.

[00178] Определенные фармацевтические композиции и составы на основе соединения 1 описаны в публикации заявки на патент США № 2020-0215061 и заявке на патент США № 63/048 998, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00179] Следует понимать, что вышеизложенное подробное описание и прилагаемые примеры являются исключительно иллюстративными, и их не следует воспринимать в качестве ограничений объема объекта изобретения. Различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации, в том числе без ограничения относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, процессам синтеза, составам и/или способам применения, представленным в данном документе, могут быть выполнены без отклонения от его сути и объема. Патенты и публикации заявок на патент США, упомянутые в данном документе, включены в него посредством ссылки.

ПРИМЕРЫ

[00180] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы с помощью следующих неограничивающих примеров.

Пример 1 Клиническое исследование фазы 1/2

[00181] Многоцентровое открытое исследование фазы 1/2 проводится для определения рекомендуемой дозы и схемы, а также оценки безопасности и

предварительной эффективности соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (RRMM) и впервые диагностированной множественной миеломой (NDMM).

Показание

[00182] Рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома (RRMM) и впервые диагностированная множественная миелома (NDMM).

Цели

[00183] Первичная цель: определить рекомендуемую дозу и схему, а также оценить безопасность и предварительную эффективность соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM.

[00184] Вторичная цель: оценить дополнительные показатели эффективности (время до ответа, продолжительность ответа, частота очень хорошего частичного ответа [VGPR] или лучше и полного ответа) соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM.

[00185] Исследовательские цели:

- Оценить ПК соединения 1 при его приеме в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM.
- Оценить взаимосвязь между биомаркерами фармакокинетики (ПК)/фармакодинамики (PD) и клиническими результатами для соединения 1 при приеме в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM.
- Оценить процентную долю субъектов, которые достигли отрицательного статуса по MRD (минимальному остаточному заболеванию), как определено с помощью проточной цитометрии (EuroFlow™).
- Оценить дополнительные показатели эффективности (выживаемость без прогрессирования) соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM.

Дизайн исследования

[00186] Это открытое многоцентровое исследование фазы 1/2 для определения максимально переносимой дозы (MTD)/рекомендованной дозы фазы 2 (RP2D) и оценки безопасности и предварительной эффективности соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения.

Фаза 1 (~108 субъектов)

[00187] Модифицированный интервал вероятности токсичности-2 (mTPI-2) (Ji *et al.*, *Clin. Trials*. 2010, 7(6):653-63; Ji *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2013, 31(14):1785-91; Guo *et al.*, *Contemp. Clin. Trials*. 2017, 58:23–33) используется для определения RP2D для соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM, получивших от 2 до 4 предшествующих схем. В каждой когорте действуют независимо.

- Когорта А: соединение 1 в комбинации с бортезомибом (BTZ) и дексаметазоном (dex);
- Когорта В: состоит из 3 подкогорт (В1, В2 и В3) с введением соединения 1 в комбинации с даратумумабом (DARA) и dex; термин "когорта В" относится ко всем подкогортам В1, В2 и В3;
- Когорта С: соединение 1 в комбинации с карфилзомибом (CFZ) и dex;
- Когорта Н: соединение 1 в комбинации с элотузумабом (ELO) и dex;
- Когорта I: соединение 1 в комбинации с изатуксимабом (ISA) и dex.

[00188] Всех субъектов в пределах когорты А и подкогорты В2 наблюдают в течение 21 дня (цикл 1) после введения первой дозы соединения 1, в то время как субъектов подкогорт В1, В3 и когорт С, Н и I наблюдают в течение 28 дней (цикл 1) после введения первой дозы соединения 1 до начала введения следующего уровня дозы. Все субъекты, входящие в эти когорты фазы 1, продолжают введение исследуемого средства лечения до прогрессирования заболевания (PD), смерти, неприемлемой токсичности или отзыва согласия.

[00189] Целевой уровень токсичности у ограничивающей дозу токсичности (DLT) для комбинации соединения 1 плюс стандартные средства лечения составляет 25% для всех схем (т. е. целевой уровень токсичности [TTL] составляет 0,25). Субъектов включают в когорты размером ≥ 3 человека с максимальным размером выборки 9 человек для каждого уровня дозы. Уровни доз соединения 1 для когорт фазы 1 составляют 0,3 мг, 0,6 мг и 1,0 мг. На основании данных, полученных из подкогорты В1, определяют начальный уровень дозы соединения 1 (0,3 мг или 0,6 мг) для подкогорт В2 и В3 фазы 1.

[00190] Если 1,0 мг соединения 1 является непереносимым, то тестируют 0,8 мг. Для когорты I начальным уровнем дозы является уровень RP2D-1, определенный в подкогортах В1, В2 или В3. При повышении дозы соединения 1 максимальный прирост дозы между 2 уровнями дозы составляет 100%, а максимальная планируемая доза составляет 1,0 мг. Повышение/понижение дозы осуществляют в соответствии с алгоритмом mTPI-2 (Ji, 2010; Ji, 2013; Guo, 2017).

[00191] MTD может представлять собой RP2D, однако RP2D ниже MTD также может определяться данными по РК, PD, а также данными по безопасности и предварительной эффективности, в зависимости от обстоятельств.

Фаза 2

[00192] Безопасность и предварительная эффективность соединения 1 в комбинации со стандартными средствами лечения у субъектов с RRMM и NDMM дополнительно оценивают в части фазы 2.

Часть 1 (~231 субъект)

[00193] После подтверждения RP2D для соответствующей тройной схемы для соединения 1 включают следующие когорты при в RP2D (в каждой когорте действуют независимо):

- Когорта D: соединение 1 в комбинации с BTZ и dex у субъектов с RRMM, которые получили от 1 до 3 предшествующих схем. В эту когорту включают примерно 47 субъектов;
- Когорта E: когорта E содержит не более 3 подкогорт (E1, E2 и E3) с введением соединения 1 в комбинации с DARA и dex у субъектов с RRMM, которые получили от 1 до 3 предшествующих схем. Каждая подкогорта стартует сразу после того, как объявляется MTD/RP2D в соответствующей подкогорте B и считается, что необходимо дальнейшее исследование этой подкогорты. В когорту E включают в общей сложности примерно 49 субъектов, а число субъектов, включенных в каждую подкогорту, определяется на основе анализа имеющихся данных по безопасности, эффективности и, при необходимости, данных по РК и PD. Термин когорта E относится ко всем подкогортам E1, E2 и E3.
- Когорта F: соединение 1 в комбинации с CFZ и dex у субъектов с RRMM, которые получили от 1 до 3 предшествующих схем. В эту когорту включают примерно 37 субъектов;
- Когорта J: соединение 1 в комбинации с ELO и dex у субъектов с RRMM, которые получили ≥ 2 предшествующих схем. В эту когорту включают примерно 50 субъектов;
- Когорта K: соединение 1 в комбинации с ISA и dex у субъектов с RRMM, которые получили ≥ 2 предшествующих схем. В эту когорту включают примерно 48 субъектов.

Часть 2 (~69 субъектов)

[00194] Если для когорты D достигнут порог минимального показателя $\geq VGPR$, то открывается набор в дополнительную когорту:

- Когорта G: соединение 1 в комбинации с BTZ и dex в течение 4-6 циклов в качестве индукции, за которой следует аутологичная трансплантация стволовых клеток (ASCT) с поддерживающей терапией или без нее как часть стандарта лечения (SOC). В эту когорту включают до 69 субъектов с NDMM, удовлетворяющих критериям трансплантации (TE).

[00195] Исследование проводят в соответствии с Надлежащей клинической практикой (GCP), принятой на Международной конференции по гармонизации (ICH).

Исследуемая популяция

[00196] Исследуемая популяция состоит из субъектов с RRMM (когорты A, B, C, D, E, F, H, I, J и K). Субъекты из когорты G включают субъектов с NDMM, удовлетворяющих критериям для ASCT.

Продолжительность исследования

[00197] Исследование состоит из следующих последовательных периодов: скрининг, лечение и последующее наблюдение. Период скрининга может не превышать 28-дневный временной период до начала введения исследуемого средства лечения (день 1 цикла 1). Период лечения состоит из 21-дневных циклов для когорты A, подкогорт B2, E2 (с 1 по 8 циклы), когорт D и G и 28-дневных циклов для подкогорт B1, E1, B2 (с 9 цикла и далее), B3, E3 и когорт C, F, H, I, J и K. Лечение продолжается до прогрессирования заболевания (PD), смерти, неприемлемой токсичности или отзыва согласия для всех когорт, кроме когорты G, где лечение продолжается не более 6 циклов или до PD, смерти, неприемлемой токсичности или отзыва согласия до 6 циклов. Все субъекты проходят визит окончания лечения (EOT) для сбора оценок безопасности и эффективности. Для субъектов в когорте G визитом EOT считается либо 3 месяца (± 7 дней) после ASCT (до начала любой поддерживающей терапии, если применимо), либо любой другой момент прекращения лечения. Еще один визит проводят через 28 (± 3) дней после визита EOT для сбора оценок безопасности.

[00198] У субъектов, которые прекратили введение исследуемого средства лечения по любой причине, кроме PD или отзыва согласия, проводят последующее наблюдение для оценки ответа каждые 21 день (для когорт A и D) или каждые 28 дней (для когорт B, C, E, F, H, I, J и K) до PD или до начала последующей противомиеломной схемы, при этом проводят визит прекращения выживаемости без прогрессирования (PFS). Кроме того, за субъектами в когорте G после индукции, ASCT с поддерживающей терапией или без нее

проводят последующее наблюдение для оценки ответа во время последующего наблюдения за PFS каждые 3 месяца до PD или до начала последующей противомиеломной схемы, при этом проводят визит прекращения PFS.

[00199] Окончание испытания определяется либо как дата последнего визита последнего субъекта для завершения последующего наблюдения после окончания лечения, либо как дата получения последней точки данных от последнего субъекта, которая требуется для первичного, вторичного и/или исследовательского анализа, как предварительно установлено в протоколе, в зависимости от того, что наступит позже.

Исследуемые средства лечения

[00200] Для субъектов, включенных в когорты A, D и G (соединение 1 + BTZ + dex):

- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для когорты A) или при RP2D (для когорт D и G) в дни 1-14 в ходе 21-дневного цикла.
- BTZ вводили подкожно (SC) в начальной дозе 1,3 мг/м² в течение:
 - циклов 1-8 в дни 1, 4, 8 и 11 в ходе 21-дневного цикла (не более цикла 6 для когорты G);
 - циклов ≥ 9 в дни 1 и 8 в ходе 21-дневного цикла (за исключением когорты G).
- Пероральное введение dex в дозе 20 мг/сутки (возраст ≤ 75 лет) или 10 мг/сутки (возраст > 75 лет) в течение:
 - циклов 1-8 в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 в ходе 21-дневного цикла (не более цикла 6 для когорты G);
 - циклов ≥ 9 в дни 1, 2, 8 и 9 в ходе 21-дневного цикла (за исключением когорты G).

[00201] Для субъектов, включенных в подкогорту B1 и подкогорту E1 (соединение 1 + DARA + dex):

- Пероральное введения соединения 1 в указанной для когорты дозе (для подкогорты B1) или при RP2D (для подкогорты E1) в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла.
- Либо внутривенное (IV) введение DARA в дозе 16 мг/кг, либо подкожное (SC) введение DARA в дозе 1800 мг на протяжении 3-5 минут:
 - циклы 1 и 2 в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы 3-6 в дни 1 и 15 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 7 в день 1 в ходе 28-дневного цикла.

- Пероральное/IV введение dex в общей дозе 40 мг еженедельно - дни 1, 8, 15 и 22. Для субъектов старше 75 лет или с недостаточной массой тела (индекс массы тела [BMI] <18,5) дозу dex можно вводить в дозе 20 мг еженедельно.
 - В дни, когда субъекты получают инфузию DARA, dex не вводится самостоятельного, а вместо этого вводится в исследовательском центре. В этих условиях dex используется как лечебная доза стероида для данного конкретного дня, а также как требуемая премедикация перед инфузией DARA.
- Доза для каждого субъекта рассчитывается исходя из веса субъекта, округленного до ближайшего килограмма. Абсолютная допустимая доза не ограничена, при условии, что она не превышает 16 мг/кг. Если вес субъекта изменяется на более чем 10% от исходного уровня, дозу DARA пересчитывают.

[00202] Для субъектов, включенных в подкогорту B2 и подкогорту E2:

- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для подкогорты B2) или при RP2D (для подкогорты E2) в дни 1-14 в ходе 21-дневного цикла от цикла 1 до цикла 8 и в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла от цикла 9 и далее.
- Либо IV введение DARA в дозе 16 мг/кг, либо SC введение DARA в дозе 1800 мг на протяжении 3-5 минут:
 - циклы 1-3 в дни 1, 8, 15 в ходе 21-дневного цикла;
 - циклы 4-8 в день 1 в ходе 21-дневного цикла;
 - циклы ≥ 9 в день 1 в ходе 28-дневного цикла.
- Пероральное/IV введение dex в общей дозе 40 мг еженедельно:
 - циклы 1-8 в дни 1, 8 и 15 в ходе 21-дневного цикла;
 - циклы ≥ 9 в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла.
 - Для субъектов старше 75 лет или с недостаточной массой тела (BMI <18,5) дозу dex можно вводить в дозе 20 мг еженедельно.
 - В дни, когда субъекты получают инфузию DARA, dex не вводится самостоятельного, а вместо этого вводится в исследовательском центре. В этих условиях dex используется как лечебная доза стероида для данного конкретного дня, а также как требуемая премедикация перед инфузией DARA.
- Доза для каждого субъекта рассчитывается исходя из веса субъекта, округленного до ближайшего килограмма. Абсолютная допустимая доза не ограничена, при

условии, что она не превышает 16 мг/кг. Если вес субъекта изменяется на более чем 10% от исходного уровня, дозу DARA пересчитывают.

[00203] Для субъектов, включенных в подкогорту В3 и подкогорту Е3:

- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для подкогорты В3) или при RP2D (для подкогорты Е3) в дни 1-7 и дни 15-21 в ходе 28-дневного цикла от цикла 1 до цикла 6 и в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла от цикла 7 и далее.
- Либо IV введение DARA в дозе 16 мг/кг, либо SC введение DARA в дозе 1800 мг на протяжении 3-5 минут:
 - циклы 1 и 2 в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы 3-6 в дни 1 и 15 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 7 в день 1 в ходе 28-дневного цикла.
- Пероральное/IV введение dex в общей дозе 40 мг еженедельно в дни 1, 8, 15 и 22. Для субъектов старше 75 лет или с недостаточной массой тела ($BMI < 18,5$) дозу dex можно вводить в дозе 20 мг еженедельно.
 - В дни, когда субъекты получают инфузию DARA, dex не вводится самостоятельно, а вместо этого вводится в исследовательском центре. В этих условиях dex используется как лечебная доза стероида для данного конкретного дня, а также как требуемая премедикация перед инфузией DARA.
- Доза для каждого субъекта рассчитывается исходя из веса субъекта, округленного до ближайшего килограмма. Абсолютная допустимая доза не ограничена, при условии, что она не превышает 16 мг/кг. Если вес субъекта изменяется на более чем 10% от исходного уровня, дозу DARA пересчитывают.

[00204] Для субъектов, включенных в когорты С и F (соединение 1 + CFZ + dex):

- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для когорты С) или при RP2D (для когорты F) в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла.
- Внутривенное введение CFZ в течение 30 минут:
 - цикл 1 (20 мг/м^2) в день 1;
 - цикл 1 (56 мг/м^2) в дни 8 и 15 (цикл 1) в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы 2-12 (56 мг/м^2) в дни 1, 8 и 15 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 13 (56 мг/м^2) в дни 1 и 15 в ходе 28-дневного цикла.
- Пероральное/IV введение dex в дозе 40 мг/сутки (20 мг/сутки для субъектов возрастом >75 лет) в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла.

[00205] Для субъектов, включенных в когорты Н и J (соединение 1 + ELO + dex):

- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для когорты Н) или при RP2D (для когорты J) в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла.
- Внутривенное введение ELO:
 - циклы 1-2 (10 мг/кг) в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 3 (20 мг/кг) в день 1 в ходе 28-дневного цикла.
- Дексаметазон перорально/IV:
 - В дни дозирования ELO: пероральное (28 мг)/IV (8 мг) введение dex в общей дозе 36 мг/сутки (для субъектов возрастом >75 лет пероральное [8 мг]/IV [8 мг] введение dex в общей дозе 16 мг/сутки);
 - циклы 1-2 в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 3 в день 1 в ходе 28-дневного цикла.
 - В дни без дозирования ELO: Пероральное введение dex в дозе 40 мг/сутки (20 мг/сутки для субъектов возрастом >75 лет):
 - циклы ≥ 3 в дни 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла.

[00206] Для субъектов, включенных в когорты I и K (соединение 1 + ISA + dex):

- Доза и схема введения соединения 1 в когортах I и K определяется на основании данных от подкогорт B1, B2 и B3, с учетом того, что оба DARA и ISA являются цитолитическими антителами, направленными на CD38.
- Пероральное введение соединения 1 в указанной для когорты дозе (для когорты I) или при RP2D (для когорты K) в дни 1-21 в ходе 28-дневного цикла (схема введения доз 21/28) или в дни 1-7 и дни 15-21 в ходе 28-дневного цикла (схема введения доз 14/28).
- IV введение ISA:
 - цикл 1 (10 мг/кг) в дни 1, 8, 15 и 22 в ходе 28-дневного цикла;
 - циклы ≥ 2 (10 мг/кг) в дни 1 и 15 в ходе 28-дневного цикла.
- Пероральное/IV введение dex в общей дозе 40 мг еженедельно - дни 1, 8, 15 и 22. Для субъектов старше 75 лет дозу dex можно вводить в дозе 20 мг еженедельно.
 - В дни, когда субъекты получают инфузию ISA, dex не вводится самостоятельного, а вместо этого вводится в исследовательском центре. В этих условиях dex используется как лечебная доза стероида для данного конкретного дня, а также как требуемая премедикация перед инфузией ISA.

Критерии включения

[00207] Для включения в исследование субъекты должны соответствовать следующим критериям:

1. Субъект возрастом ≥ 18 лет на момент подписания формы информированного согласия (ICF).
2. Субъект должен понимать и добровольно подписать ICF до того момента, как будут проводиться какие-либо оценки/процедуры, связанные с исследованием.
3. Субъект желает и способен соблюдать график визитов исследования и другие требования протокола.
4. Субъект характеризуется баллом функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группе (ECOG), составляющим 0, 1 или 2.
5. Женщины со способностью к деторождению (FCBP) должны:
 - a. Иметь 2 отрицательных теста на беременность, подтвержденных исследователем, до начала проведения исследуемой терапии. Она должна согласиться на постоянное тестирование на беременность во время исследования и после окончания введения исследуемого средства лечения. Это применимо, даже если субъект практикует полное воздержание* от гетеросексуальных контактов.
 - b. Либо взять на себя обязательства по полному воздержанию* от гетеросексуальных контактов (что должно проверяться ежемесячно и заноситься в исходные документы), либо согласиться на применение и быть в состоянии соблюдать две надежные формы контрацепции, определенные в плане предупреждения беременности (PPP), без перерыва за 28 дней до начала введения соединения 1, во время введения исследуемого средства лечения (в том числе во время перерывов введения дозы) и в течение 28 дней после введения последней дозы соединения 1, через 7 месяцев после введения последней дозы BTZ (для когорт A, D и G), через 90 дней после введения последней дозы DARA (для когорт B и E), через 6 месяцев после введения последней дозы CFZ или ELO (для когорт C и F и когорт H и J) или через 5 месяцев после введения последней дозы ISA (для когорт I и K), в зависимости от того, что наступит позже.

Примечание: Женщина со способностью к деторождению (FCBP) является женщиной, которая: 1) достигла первой менструации в определенный момент времени и 2) не подвергалась гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или 3) не находилась в естественной постменопаузе (аменорея после противораковой терапии не исключает способность к деторождению) в течение по меньшей мере 24 последовательных месяцев

(т. е. у нее были менструации в любое время в течение предшествующих 24 последовательных месяцев).

6. Субъекты мужского пола должны:

- а. Практиковать полное воздержание* (что должно проверяться ежемесячно) или согласиться на применение презерватива во время половых контактов с беременной женщиной или женщиной со способностью к деторождению во время участия в исследовании (даже во время перерывов введения дозы) и в течение по меньшей мере 3 месяцев после введения последней дозы соединения 1, DARA (для когорт В и Е), CFZ (для когорт С и F) и ISA (для когорт I и K), 4 месяцев после введения последней дозы BTZ (для когорт А, D и G) или 6 месяцев после введения последней дозы элотузумаба, даже если он подвергся успешной вазэктомии.

* Полное воздержание допустимо, если оно соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта. Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и прерываемый коитус (прерывание полового акта) не являются приемлемыми способами контрацепции.

7. Мужчины должны согласиться воздерживаться от донорства спермы или семенной жидкости во время введения исследуемого средства лечения, а также в течение по меньшей мере 3 месяцев после введения последней дозы соединения 1, DARA, CFZ и ISA, 4 месяцев после введения последней дозы BTZ или 6 месяцев после введения последней дозы элотузумаба. Женщины должны воздерживаться от донорства женских половых клеток (яйцеклеток) во время введения исследуемого средства лечения и в течение 28 дней после введения последней дозы соединения 1.
8. Все субъекты должны согласиться воздерживаться от донорства крови во время введения исследуемого средства лечения и в течение 28 дней после введения последней дозы исследуемого средства лечения.
9. Все субъекты мужского и женского пола должны соблюдать все требования, определенные в Плане предупреждения беременности (PPP).

Для субъектов из когорт А, В, С, D, Е, F, H, I, J и K также применимы следующие критерии включения:

10. Субъект имеет документально подтвержденный диагноз ММ и измеримое заболевание, определяемое как:

- a. Количества М-белка $\geq 0,5$ г/дл по результатам электрофореза белков сыворотки крови (sPEP) или ≥ 200 мкг/24-часовой сбор мочи по результатам электрофореза белков мочи (uPEP) и/или
 - b. Уровни свободной легкой цепи (FLC) в сыворотке крови > 100 мг/л (10 мг/дл) для вовлеченной легкой цепи и аномальное соотношение каппа-/лямбда-цепей (κ/λ) у субъектов без измеримого заболевания в сыворотке крови или моче.
11. Субъект получил от 2 до 4 (для когорт А, В, С, Н и I) или от 1 до 3 (когорты D, E и F) или ≥ 2 (когорты J и K) предшествующих противомиеломных схем. *Примечание: индукция с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее, а также с поддерживающей терапией или без нее рассматриваются как одна схема.*
 12. Субъект получал предшествующее лечение со схемой, в состав которой входил леналидомид, в течение по меньшей мере 2 последовательных циклов.
 13. Субъект достиг ответа (минимальный ответ [MR] или лучше) на по меньшей мере 1 предшествующую схему лечения.
 14. У субъекта должно быть документально подтверждено прогрессирование заболевания во время или после последней схемы лечения миеломы.
 15. Для когорт J и K:
 - a. Субъект также получал предшествующее лечение ингибитором протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб), принимаемым отдельно или в комбинации в течение по меньшей мере 2 последовательных циклов И
 - b. На субъекта не подействовала терапия леналидомидом и ингибитором протеасомы, вводимые отдельно или в комбинации, что определяется как прогрессирование заболевания на 60 день лечения или не позднее или в пределах 6 месяцев после достижения по меньшей мере частичного ответа.
 - c. Субъект является рефрактерным (наблюдается прогрессирование при лечении или в пределах 60 дней после лечения) к своему последнему лечению.
 16. *Когорта F:* Допускается предшествующая терапия ингибитором протеасомы (PI), за исключением карфилзомиба, при условии, что субъект получил по меньшей мере PR на предшествующую терапию PI, терапия PI не была отменена вследствие токсичности, и будет иметься по меньшей мере 6-месячный интервал без лечения PI с момента получения последней дозы до первого введения исследуемого средства лечения (во время этого 6-месячного интервала без лечения субъекты могут получать поддерживающую терапию лекарственными средствами, не относящимися к классу PI).

Для субъектов в когорте G также применяют следующие критерии включения:

17. По мнению исследователя соответствие критериям для проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT) в соответствии с установленными критериями на основании возраста, истории болезни, сердечного и легочного статуса, общего состояния здоровья и состояния организма, сопутствующего(-их) состояния(-ий), результатов физикального осмотра и лабораторных исследований.
18. Субъект должен иметь документально подтвержденный диагноз предшествующей симптоматической ММ, ранее не подвергавшейся лечению, как определено по приведенным ниже критериям (Rajkumar *et al.*, *Mayo Clinic Proc.* 2016, 91(1):101-19):
 - Диагностические критерии ММ:
 - Клональные плазматические клетки костного мозга в количестве $\geq 10\%$ или подтвержденная биопсией костная или экстрамедуллярная плазмацитома (клональность должна быть установлена по ограничению к/λ-легкими цепями по результатам проточной цитометрии, иммуногистохимии или иммунофлуоресценции. Процентную долю плазматических клеток в костном мозге следует предпочтительно оценивать по образцу толстоигольной биопсии; в случае расхождения данных аспирата и образца толстоигольной биопсии следует использовать наибольшее значение).
 - Одно или несколько из следующих определяющих миелому явлений:
 - одно или несколько из следующих связанных с миеломой нарушений функции органов (по меньшей мере одно из перечисленных ниже):
 - [C] повышение уровня кальция (содержание кальция в сыворотке крови на $>0,25$ ммоль/л [>1 мг/дл] выше верхней границы лабораторной нормы или $>2,75$ ммоль/л (>11 мг/дл));
 - [R] почечная недостаточность (содержание креатинина в сыворотке крови >2 мг/дл [>177 мкмоль/л] или клиренс креатинина <40 мл/мин;
 - [A] анемия (содержание гемоглобина <10 г/дл или на >2 г/дл ниже нижней границы лабораторной нормы);
 - [B] очаги поражения костей (литические или остеопенические): один или несколько очагов поражения костей на рентгенограмме, компьютерной томографии (СТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЕТ)/СТ скелета;

- один или несколько из следующих биомаркеров злокачественности:
 - процентная доля клональных плазматических клеток в костном мозге* $\geq 60\%$;
 - аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови ≥ 100 (вовлеченные, каппа-цепи) или $< 0,01$ (вовлеченные, лямбда-цепи), а уровень вовлеченных FLC должен составлять ≥ 100 мг/л;
 - > 1 очагового образования, выявленного с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI) (размером по меньшей мере 5 мм).

И иметь измеримое заболевание по оценкам центральной лаборатории, определяемое любым из следующего:

- миелома с иммуноглобулином (Ig)G: уровень М-белка в сыворотке крови $\geq 1,0$ г/дл или уровень М-белка в моче ≥ 200 мг/24 часа; или
- множественная миелома с IgA, IgM, IgD или IgE: уровень М-белка в сыворотке крови $\geq 0,5$ г/дл или уровень М-белка в моче ≥ 200 мг/24 часа; или
- множественная миелома легких цепей без измеримого заболевания в сыворотке крови или моче: содержание FLC в сыворотке крови ≥ 100 мг/л и аномальное соотношение каппа-лямбда-цепей (κ/λ).

Критерии исключения

[00208] Наличие любого из следующего будет не допускать включение субъекта в исследование:

1. У субъекта имеется какое-либо выраженное патологическое состояние, отклонение в лабораторных показателях или психическое заболевание, которое препятствовало бы участию субъекта в исследовании.
2. У субъекта имеется любое состояние, включая наличие отклонений в лабораторных показателях, которое подвергает субъекта неприемлемому риску, если он/она будет участвовать в исследовании.
3. У субъекта имеется любое состояние, которое мешает способности интерпретировать данные, полученные в ходе исследования.
4. У субъекта имеется любое из следующих отклонений в лабораторных показателях:
 - a. Абсолютное число нейтрофилов (ANC) < 1000 /мкл (для фазы 1 без поддержки фактором роста в течение ≥ 7 дней ≥ 14 дней для пегфилграстима));

- b. Количество тромбоцитов: <75000 /мкл (не разрешается переливание крови субъекту для достижения этого уровня);
- c. Содержание гемоглобина <8 г/дл ($<4,9$ ммоль/л);
- d. Клиренс креатинина (CrCl) <45 мл/мин (<30 мл/мин для когорты G);
- e. Скорректированное содержание кальция в сыворотке крови $>13,5$ мг/дл ($>3,4$ ммоль/л);
- f. Содержание аспаратаминотрансферазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке крови $>2,5$ x ULN;
- g. Содержание общего билирубина в сыворотке крови $>1,5$ x ULN или $>3,0$ мг/дл для субъектов с документально подтвержденным синдромом Жильбера;
- h. Протромбиновое время (PT)/международное нормализованное отношение (INR) $>1,5$ x ULN или частичное тромбопластиновое время (PTT) $>1,5$ x ULN (для субъектов, не получающих антикоагулянтную терапию).

Примечание: Субъекты, получающие терапию в связи с тромбозом, соответствующим критериям при условии, что они находятся на стабильной схеме антикоагуляции варфарином, низкомолекулярным гепарином или другой утвержденной схеме антикоагулянтной терапии.

- 5. У субъекта имеется периферическая нейропатия ≥ 2 степени тяжести.
- 6. Субъект с заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое может значительно изменить всасывание соединения 1.
- 7. В анамнезе у субъекта имеются злокачественные новообразования, отличные ММ, кроме тех случаев, когда в течение ≥ 5 лет у субъекта не наблюдалось заболевания, за исключением следующих неинвазивных злокачественных новообразований:
 - базальноклеточный рак кожи;
 - плоскоклеточный рак кожи;
 - карцинома шейки матки *in situ*;
 - карцинома молочной железы *in situ*;
 - случайная гистологическое обнаружение рака предстательной железы (T1a или T1b с применением системы клинического стадирования TNM [опухоль, узлы, метастазы]) или рака предстательной железы, подлежащего излечению.
- 8. У субъекта имеется лейкоз плазматических клеток, макроглобулинемия Вальденстрема, синдром POEMS (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок и изменения кожи) или клинически выраженный амилоидоз.

9. Субъекты с известным вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) при миеломе.
10. Субъект получал иммуносупрессорный лекарственный препарат в пределах последних 14 дней от начала введения исследуемого средства лечения. Исключения из этого критерия следующие:
- интраназальное, ингаляционное, местное введение или локальные инъекции кортикостероидов (например, внутрисуставное введение);
 - системные кортикостероиды в дозах, не превышающих 10 мг/сутки преднизона или его эквивалента;
 - стероиды в качестве премедикации при реакциях гиперчувствительности (например, премедикация при исследовании с помощью компьютерной томографии [СТ]).
11. У субъекта имеется нарушение сердечной функции или клинически значимое заболевание сердца, в том числе любое из следующего:
- фракция выброса левого желудочка (LVEF) <45% по данным эхокардиограммы (ЕЧНО) или радиоизотопной вентрикулографии (MUGA) при скрининге;
 - полная блокада ветвей левого пучка, бифасцикулярная блокада или другие клинически значимые аномалии на электрокардиограмме (ECG) при скрининге;
 - удлинение интервала QT на скрининговой ECG, что определяется по повторной демонстрации интервала QTc >470 миллисекунд (мсек) с применением формулы коррекции QT Фридеричиа; наличие в анамнезе или текущих факторов риска развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (например, сердечная недостаточность, гипокалиемия или семейный анамнез синдрома удлиненного интервала QT) и одновременное введение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT/QTc;
 - застойная сердечная недостаточность (класс III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
 - инфаркт миокарда в пределах 12 месяцев до начала введения исследуемого средства лечения;
 - нестабильная или плохо контролируемая стенокардия, в том числе вариант стенокардии Принцметала;
 - наличие в анамнезе тяжелой ишемической болезни сердца, тяжелых неконтролируемых желудочковых аритмий, синдрома слабости синусового узла, заболеваний перикарда или электрокардиографических признаков острой ишемии

или нарушений проводящей системы степени тяжести 3, в тех случаях, когда у субъекта не имеется кардиостимулятора.

12. Неконтролируемая артериальная гипертензия или неконтролируемый сахарный диабет в пределах 14 дней до включения в исследование.
13. Одновременное введение сильных модуляторов СYP3A; одновременное введение ингибиторов протонной помпы (например, омепразола, эзомепразола, лансопризола, пантопризола) за ≤ 2 недели до начала введения соединения 1.
14. Субъектом является беременная женщина, кормящая или проводящая грудное вскармливание или женщина, планирующая забеременеть во время участия в исследовании.
15. У субъекта положительный результат на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), хронического или активного гепатита В, активного гепатита А или С.
16. В анамнезе у субъекта имеется анафилаксия или гиперчувствительность к талидомиду, леналидомиду, помалидомиду, BTZ (для когорт А, D и G), DARA (для когорт В и Е), CFZ (для когорт С и F), ELO (для когорт H и J), ISA (для когорт I и K) или дексаметазону.
17. У субъекта имеется известная или предполагаемая гиперчувствительность к вспомогательным веществам, содержащимся в составе на основе соединения 1, BTZ (для когорт А, D и G), DARA (для когорт В и Е), CFZ (для когорт С и F), ELO (для когорт H и J), ISA (для когорт I и K) или дексаметазона.
18. Противопоказания для стандартных схем лечения согласно местной информации о назначении препарата.
19. Субъект не может или не хочет проходить требуемую протоколом профилактику тромбозов.

К субъектам из когорт А, В, С, D, Е, F, H, I, J и K также применимы следующие критерии исключения:

20. В пределах последних 14 дней от начала введения исследуемого средства лечения субъект получал любое из следующего:
 - a. Плазмаферез;
 - b. Серьезное хирургическое вмешательство (по определению исследователя);
 - c. Лучевая терапия, отличная от локальной терапии для лечения очагов поражения костей, ассоциированных с миеломой;
 - d. Применение любой системной противомиеломной лекарственной терапии.

21. *Когорты A и D*: субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование во время лечения или в пределах 60 дней после введения последней дозы BTZ или прекращения введения BTZ вследствие токсичности.
22. *Когорты B и I*: субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование во время лечения или в пределах 60 дней после введения последней дозы DARA/ISA или прекращения введения DARA/ISA вследствие токсичности.
23. *Когорта C*: субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование во время лечения или в пределах 60 дней после введения последней дозы CFZ или прекращения введения CFZ вследствие токсичности.
24. *Когорты D, E, F, J и K*: предшествующее лечение помалидомидом (POM).
25. *Когорты E и K*: предшествующее лечение с помощью DARA или ISA.
26. *Когорта F*: предшествующее лечение с помощью CFZ.
27. Субъект применял какие-либо экспериментальные средства в пределах 28 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше) от начала введения исследуемого средства лечения.
 - Участие в исследовании для субъектов, которые получили экспериментальную вакцину (например, экспериментальную вакцину против коронавируса 2, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром [SARS-CoV-2]), будет определяться по результатам обсуждения между исследователем и медицинским наблюдателем, назначенным спонсором.
28. У субъекта проведена предшествующая аллогенная трансплантация стволовых клеток или проведена аутологичная трансплантация стволовых клеток в пределах 12 недель от начала введения исследуемого средства лечения.
29. *Когорты B, E, I и K*: у субъекта имеется известное хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) 50% от прогнозируемой нормы. Следует отметить, что для субъектов с подозрением на COPD требуется проведение теста на определение объема форсированного выдоха (FEV1), и субъекты должны быть исключены, если FEV1 составляет <50% от прогнозируемой нормы.
30. *Когорты B, E, I и K*: у субъекта имеется известная умеренная или тяжелая персистирующая астма, или в настоящее время он страдает неконтролируемой астмой любой классификации.

31. *Когорты C и F*: у субъекта имеется легкая печеночная недостаточность, определяемая как повышенное содержание билирубина на $>1,0$, но $<1,5$ x ULN или нормальное содержание билирубина при любом повышении содержания AST.
32. *Когорта H*: субъекты, у которых наблюдалось прогрессирование во время лечения или в пределах 60 дней после введения последней дозы ELO или прекращения введения ELO вследствие токсичности.
33. *Когорта J*: предшествующее лечение с помощью ELO.

Для субъектов в когорте G также применяют следующие критерии исключения:

34. Предшествующее лечение с помощью противомиеломной терапии (не включает радиотерапию, введение бисфосфонатов или однократный короткий курс стероидов [т. е. менее или равный эквиваленту дексаметазона 40 мг/сутки в течение 4 дней; такой короткий курс лечения стероидами не должен проводиться в пределах 14 дней от начала введения исследуемого средства лечения]).

Для субъектов всех когорт

35. Инфицирование коронавирусом 2, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в пределах 14 дней при легкой или бессимптомной инфекции или в пределах 28 дней при тяжелом/критическом заболевании до включения в исследование.
- Острые симптомы должны нормализоваться и должны отсутствовать остаточные явления, которые могли бы подвергнуть субъекта повышенному риску клинически значимых осложнений, связанных с введением исследуемого средства лечения, на основании оценки исследователя и консультации с медицинским наблюдателем, назначенным спонсором.

Обзор ключевых оценок эффективности

- Парапротейн миеломы (сыворотка крови и 24-часовая моча)
- Иммунофиксация в сыворотке крови
- Иммуноглобулины в сыворотке крови
- Свободные легкие цепи в сыворотке крови
- Аспирация/биопсия костного мозга
- Процентное содержание плазматических клеток в костном мозге
- Рентгенографические оценки литических очагов поражения костей
- Оценки экстрамедуллярной плазмацитомы (EMP)
- Оценка минимального остаточного заболевания

- Ответ в соответствии с критериями Международной рабочей группы по миеломе (IMWG)

Обзор ключевых оценок безопасности

- Нежелательные явления (AE)
- Полное физикальное обследование, в том числе оценка жизненно важных показателей и мониторинг венозной тромбоземболии (VTE)
- Клинические лабораторные оценки (гематология, биохимия сыворотки крови, анализ мочи)
- Оценки почечной функции
- Электрокардиограмма (ECG)
- Тестирование/консультирование по поводу беременности
- Сопутствующие лекарственные препараты и процедуры

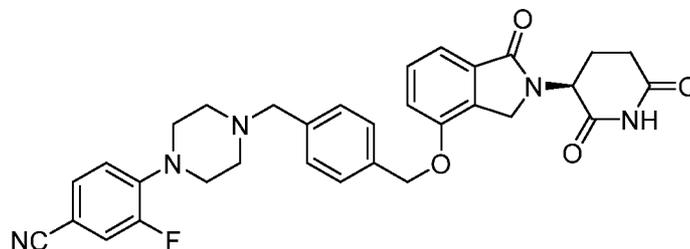
Обзор фармакокинетических оценок

[00209] РК-образцы отбирают по схеме разреженной выборки для оценки соединения 1 и его R-энантиомера. При необходимости проводят анализ ответа на воздействие, чтобы помочь в идентификации RP2D для соединения 1.

[00210] Описанные выше варианты осуществления предназначены исключительно для примера, и специалисты в данной области техники узнают или смогут установить многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и процедур с применением не более чем проведения стандартных экспериментов. Считается, что все такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

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

**I,**

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с элутузумабом и дексаметазоном.

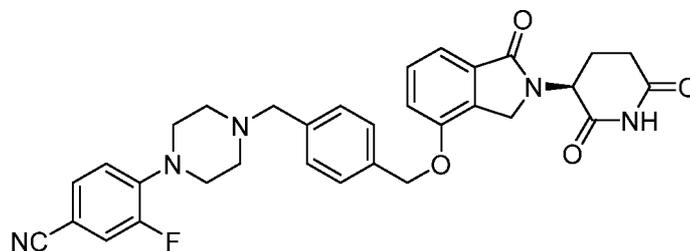
2. Способ по п. 1, где элутузумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

3. Способ по п. 1 или п. 2, где элутузумаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 28 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла.

5. Способ по любому из пп. 1-3, где элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 8 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла.

6. Способ лечения множественной миеломы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с изатуксимабом и дексаметазоном.

7. Способ по п. 6, где изатуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

8. Способ по п. 6 или п. 7, где изатуксимаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

10. Способ по любому из пп. 6-8, где изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM).

12. Способ по п. 11, где субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии терапии.

13. Способ по п. 11, где субъект получил от одной до трех предшествующих линий терапии.

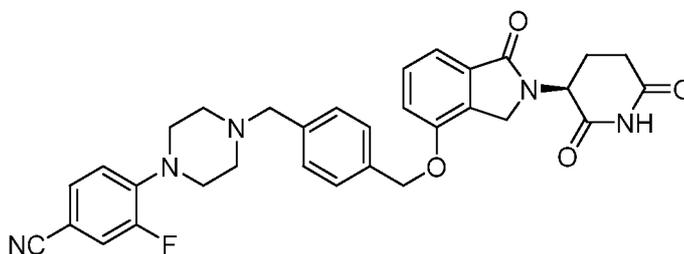
14. Способ по п. 11, где субъект получил от двух до четырех предшествующих линий терапии.

15. Способ по любому из пп. 12-14, где предшествующие линии терапии включают терапию, в состав которой входит леналидомид.
16. Способ по любому из пп. 12-15, где предшествующие линии терапии включают ингибитор протеасомы.
17. Способ по п. 16, где ингибитор протеасомы представляет собой бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб.
18. Способ по любому из пп. 1-10, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому (NDMM).
19. Способ по п. 18, где субъект удовлетворяет критериям трансплантации.
20. Способ по п. 19, где субъект удовлетворяет критериям аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT).
21. Способ по любому из пп. 1-20, где вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.
22. Способ по п. 21, где вводят соединение формулы (I).
23. Способ по п. 21, где вводят гидробромидную соль соединения формулы (I).
24. Способ по любому из пп. 1-23, где соединение вводят перорально.
25. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг один раз в сутки.
26. Способ по п. 25, где соединение вводят в дозе от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг один раз в сутки.
27. Способ по п. 25, где соединение вводят в дозе приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,8 мг или приблизительно 1 мг один раз в сутки.
28. Способ по любому из пп. 1-27, где соединение вводят в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, в течение 14 дней с последующими 7 днями отдыха или в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.
29. Способ по п. 1, предназначенный для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение элутузумаба в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.
30. Способ по п. 6, предназначенный для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов);

(ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

31. Способ по п. 6, предназначенный для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы, включающий (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-7 и дни 15-21 каждого из 28-дневных циклов.

32. Соединение для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося формулой (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с элутузумабом и дексаметазоном.

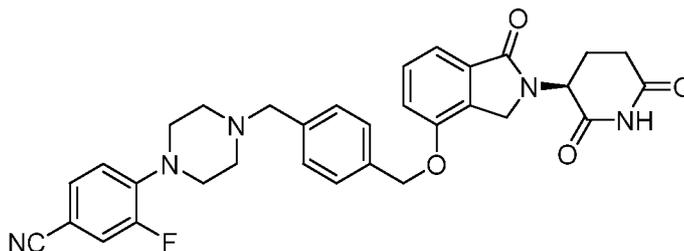
33. Соединение для применения по п. 32, где элутузумаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и/или где элутузумаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

34. Соединение для применения по пп. 32-33, где элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 28 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла или

где элутузумаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в дозе приблизительно 20 мг/кг в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят как перорально в дозе приблизительно 8 мг, так и внутривенно в дозе приблизительно 8 мг в дни 1, 8, 15 и

22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла, и вводят перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 8, 15 и 22 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов), начиная с третьего 28-дневного цикла.

35. Соединение для применения в способе лечения множественной миеломы, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося формулой (I):



I,

или его энантиомера, смеси энантиомеров, таутомера, изотополога или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с изатуксимабом и дексаметазоном.

36. Соединение для применения по п. 35, где изатуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и/или где изатуксимаб вводят внутривенно, а дексаметазон вводят внутривенно или перорально.

37. Соединение для применения по п. 35 или п. 36, где изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 40 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов или

где изатуксимаб вводят внутривенно в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дозе приблизительно 10 мг/кг в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); а дексаметазон вводят внутривенно или перорально в дозе приблизительно 20 мг в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов.

38. Соединение для применения по любому из пп. 32-37, где множественная миелома представляет собой рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому (RRMM).

39. Соединение для применения по п. 38, где субъект получил по меньшей мере две предшествующие линии терапии, где субъект получил от одной до трех предшествующих

линий терапии или где субъект получил от двух до четырех предшествующих линий терапии; где необязательно предшествующие линии терапии включают терапию, в состав которой входит леналидомид, и/или где предшествующие линии терапии включают ингибитор протеасомы.

40. Соединение для применения по п. 39, где ингибитор протеасомы представляет собой бортезомиб, карфилзомиб или иксазомиб.

41. Соединение для применения по любому из пп. 32-37, где множественная миелома представляет собой впервые диагностированную множественную миелому (NDMM).

42. Соединение для применения по п. 41, где субъект удовлетворяет критериям трансплантации; где необязательно субъект удовлетворяет критериям аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT).

43. Соединение для применения по любому из пп. 32-43, где вводят соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; где необязательно вводят соединение формулы (I).

44. Соединение для применения по п. 43, где вводят гидробромидную соль соединения формулы (I).

45. Соединение для применения по любому из пп. 32-44, где соединение вводят перорально и/или где соединение вводят в дозе от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2 мг один раз в сутки; где необязательно соединение вводят в дозе от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 1 мг один раз в сутки или где соединение вводят в дозе приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,8 мг или приблизительно 1 мг один раз в сутки.

46. Соединение для применения по любому из пп. 32-45, где соединение вводят в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха, в течение 14 дней с последующим 7 днями отдыха или в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.

47. Соединение для применения по п. 32, где способ предназначен для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы и способ включает (i) введение элутумаба в дни 1, 8, 15 и 22 первых двух 28-дневных циклов и в день 1 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов.

48. Соединение для применения по п. 35, где способ предназначен для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы и способ включает (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15

последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-21 каждого из 28-дневных циклов или

где способ предназначен для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы и способ включает (i) введение изатуксимаба в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла и в дни 1 и 15 последующего(-их) 28-дневного(-ых) цикла(-ов); (ii) введение дексаметазона в дни 1, 8, 15 и 22 каждого из 28-дневных циклов и (iii) введение соединения в дни 1-7 и дни 15-21 каждого из 28-дневных циклов.