

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491063** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(22) Дата подачи заявки
2022.10.27

(51) Int. Cl. *A61K 51/08* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 103/00 (2006.01)
A61K 103/30 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ РАДИОНУКЛИДНОГО КОМПЛЕКСА**

(31) **63/272,447**

(32) **2021.10.27**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/060331**

(87) **WO 2023/073603 2023.05.04**

(71) Заявитель:
**НОВАРТИС АГ (СН); ЭДВАНСТ
ЭКСЕЛЕРЕЙТЕР ЭПЛИКЕЙШНС
(FR)**

(72) Изобретатель:

**Аймоне Паола Даниела (СН), Кикко
Даниела, Мариани Маурицио Ф. (ИТ),
Зор Эврен (СН)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения. Настоящее изобретение также направлено на способы лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения в комбинации со стадией облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений и необязательно с терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

202491063
A1

202491063
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580860EA/022

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ РАДИОНУКЛИДНОГО КОМПЛЕКСА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят субъекту в комбинации с радиотерапией.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глиобластома (GB) представляет собой наиболее часто встречающуюся злокачественную опухоль центральной нервной системы (ЦНС), составляющую 14,6% от всех опухолей (*Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al (2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol; 12(S5):1-100*). Это агрессивная первичная опухоль головного мозга с высоким уровнем летальности, несмотря на активные усилия по разработке новых средств лечения. В настоящее время не существует излечивающих вариантов лечения глиобластомы, и, несмотря на тщательные терапевтические исследования, выживаемость пациентов, у которых диагностирована глиобластома, остается низкой. Медианная общая выживаемость (OS) составляет около 15 месяцев, а показатель 5-летней выживаемости составляет менее 10% (*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*). Глиобластома характеризуется одним из самых низких показателей долгосрочной выживаемости среди злокачественных опухолей головного мозга: 5-летняя общая относительная выживаемость составляет всего 6,8% (*Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al (2019) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol; 12(S5):1-100*).

Общий показатель заболеваемости глиобластомой в США с поправкой на возраст составляет 3,22/100 000 человек, он выше у мужчин и возрастает с увеличением возраста на момент постановки диагноза (*Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*). Стандартная

терапия пациентов с недавно диагностированной глиобластомой начинается с хирургического вмешательства, направленного на осуществление максимально безопасной резекции опухоли (*Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al (2020) Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw p. 1537-1570*). Глиобластома представляет собой радиочувствительную опухоль, и с 1980-х годов радиационная терапия (RT) считается важнейшим средством лечения глиобластомы после хирургического вмешательства.

В настоящее время стандартом лечения пациентов с недавно установленным диагнозом является комбинация темозоломида (TMZ) (пероральное алкилирующее средство) с радиотерапией (RT), которая была одобрена на основании результатов обширного рандомизированного исследования III фазы, в котором сравнивали радиотерапию (60 Грей в течение 6 недель) с радиотерапией плюс сопутствующая ежедневная доза темозоломида 75 мг/м²/сутки, а затем поддерживающая доза темозоломида 150-200 мг/м²/сутки в течение 5 последовательных дней каждого 28-дневного цикла, не более 6 циклов (*Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med; 352:987-96*). Добавление темозоломида к радиационной терапии увеличивало медианную общую выживаемость с 12,1 до 14,6 месяца.

Метилирование промотора гена O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) в глиобластоме является прогностическим и предиктивным маркером ответа на лечение алкилирующими средствами. В исследовании, включавшем 206 пациентов с недавно диагностированной глиобластомой, общая выживаемость пациентов с метилированием промотора MGMT была высоко значимой по сравнению с теми, чьи опухоли не содержали метилированного промотора MGMT ($P < 0,001$; коэффициент риска смерти 0,45). Это исследование также показало, что у пациентов с метилированным промотором MGMT преимущество в выживаемости наблюдалось у тех, кто получал лечение темозоломидом и радиотерапией: медианная выживаемость составила 21,7 месяца по сравнению с 15,3 месяца у тех, кто получал только радиотерапию ($P = 0,007$). В отличие от этого, у пациентов, чьи опухоли не характеризовались метилированием в промоторе MGMT, разница в общей выживаемости была незначительной: медианная выживаемость составила 12,7 месяца у пациентов, получавших темозоломид плюс радиотерапию, и 11,8 месяца у тех, кто получал

только радиотерапию ($P=0,06$) (Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al (2005) *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med; 352:997-1003*). Другие испытания также показали, что наличие метилирования промотора MGMT приводит к увеличению медианной выживаемости пациентов с глиобластомой, получающих лечение темозоломидом, на примерно 50% по сравнению с пациентами, у которых отсутствует метилирование промотора MGMT. В связи с этим применение темозоломида не имеет клинической пользы и вызывает нежелательную токсичность в этой группе пациентов. Таким образом, отказ от приема темозоломида при глиобластоме, при которой отсутствует метилирование промотора MGMT, стал приемлемым, особенно в контексте клинических испытаний, проведенных в последнее время (Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) *Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*).

Почти у всех пациентов неизбежно возникает рецидив заболевания, медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет примерно 6-10 месяцев (Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) *Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*). Имеющиеся варианты терапии рецидива заболевания имеют ограниченные преимущества в отношении выживаемости, и не существует установленной последовательности средств терапии в случае рецидивирующей глиобластомы. Лечение рецидивирующей глиобластомы представляет собой сложную задачу в связи с ограниченной эффективностью имеющихся вариантов и отсутствием устоявшихся вариантов лечения. В руководствах по лечению рекомендуются клинические испытания как наиболее предпочтительный вариант для соответствующих требованиям пациентов (Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al (2020) *Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw p. 1537-1570; Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol; 22(8):1073-113*). Хирургическое вмешательство может иметь значение при симптоматических и/или крупных поражениях.

Однако только пациенты, перенесшие полную или почти полную резекцию, имеют преимущество в выживаемости (Nam JY, de Groot JF (2017) *Treatment of Glioblastoma. J Oncol Pract*; 13(10):629-39). Другие варианты лечения включают системную терапию, такую как повторное введение темозоломида, нитрозомочевины, бевацизумаба, повторное облучение и поля лечения опухоли, но не было показано, что какое-либо из этих средств увеличивает выживаемость в рандомизированных испытаниях в данных условиях, или паллиативное лечение пациентов с плохим статусом общего состояния. При рецидивирующей глиобластоме были оценены однокомпонентные виды нитрозомочевины (кармустин, ломустин и фотемустин). В недавнем исследовании 437 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 между ломустином в качестве отдельного средства и ломустином в комбинации с бевацизумабом. У пациентов в группе ломустина медианная PFS составила 1,5 месяца, а OS составила 8,6 месяца. Добавление бевацизумаба к ломустину продемонстрировало улучшение медианной PFS на 4,2 месяца в группе комбинации по сравнению с 1,5 месяца в группе ломустина ($P < 0,001$); однако разница в медианной OS не обеспечила разницы в выживаемости при 9,1 месяца в группе комбинации по сравнению с 8,6 месяца в группе ломустина (Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al (2017) *Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med*; 377:1954-1963).

В пилотных исследованиях была оценена активность радиомеченых пептидов DOTA у пациентов с глиобластомой. Heute и др. сообщили о применении ^{90}Y -DOTATOC у трех пациентов с рецидивирующей глиобластомой IV степени (Heute D, Kostron H, von Guggenberg E, et al (2010) *Response of recurrent high-grade glioma to treatment with (^{90}Y) -DOTATOC. J Nucl Med*; 51:397-400). Nemati et al. сообщили о применении ^{177}Lu -DOTATATE при глиоме высокой степени тяжести (HGG) (Nemati R, Shooli H, Rekabpour SJ, et al (2021) *Feasibility and Therapeutic Potential of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for High-Grade Gliomas. Clin Nucl Med*; 46(5):389-95).

По-прежнему существует необходимость в улучшении клинических средств лечения глиобластомы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта путем введения терапевтически эффективного количества радиофармацевтического соединения указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и необязательно темозоломидом.

Настоящее изобретение представлено в различных аспектах, кратко изложенных далее.

1. Радиофармацевтическое соединение для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту предпочтительно в комбинации с радиотерапией.

2. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 1, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы:

$M-C-S-P$, где

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между C и P ;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с C либо непосредственно, либо опосредованно через S .

3. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 1 или 2, где M выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

4. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-3, где C выбран из хелатирующего средства DOTA (тетраксетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA и более предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA.

5. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-4, где P выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

6. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-5, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE

(оксодотреотид), сатореотида тетраксетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляет собой DOTA-TATE.

7. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-6, где радиофармацевтическое соединение представляет собой [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC (^{177}Lu -эдотреотид) или [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид), более предпочтительно [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид).

8. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-7, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

9. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 8, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят (во время индукционной фазы) в дозе от 50 до 100 мг/м²/сутки, предпочтительно около 75 мг/м²/сутки каждый день в течение начального периода от 4 до 8 недель, предпочтительно от 5 до 7 недель, более предпочтительно 6 недель.

10. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 8 или 9, где и радиотерапию, и введение алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида, начинают в один и тот же день.

11. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 8-10, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят одновременно с радиотерапией без перерыва (с первого дня до последнего дня радиотерапии).

12. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 8-11, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, ежедневно вводят в первой суточной дозе (предпочтительно 50-100 мг/м²/сутки, более предпочтительно 75 мг/м²/сутки) при одновременном введении с радиотерапией, например, в течение периода 6 недель (± 1 неделя), и во второй дозе во время поддерживающей фазы после одновременного введения с радиотерапией, например, в течение периода не более 24 недель, где указанная вторая суточная доза в по меньшей мере два раза превышает первую суточную дозу, и где предпочтительно вторую дозу вводят в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла.

13. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно

вариантам осуществления 8-12, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время поддерживающей фазы в дозе от 50 до 400 мг/м²/сутки, предпочтительно от 75 до 300 мг/м²/сутки, более предпочтительно от 150 до 200 мг/м²/сутки в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла в течение 4-8 циклов, предпочтительно 5-7 циклов, более предпочтительно 6 циклов.

14. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 8-13, где указанный субъект был выбран из субъекта с положительным статусом в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

15. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-14, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГВк (25 мКи) до 29,6 ГВк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГВк (40 мКи) до 18,5 ГВк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГВк (50 мКи) до 14,8 ГВк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГВк (100 мКи) до 11,1 ГВк (300 мКи), еще более предпочтительно около 3,7 ГВк (100 мКи), 5,55 ГВк (150 мКи), 7,4 ГВк (200 мКи) или 9,25 ГВк (250 мКи).

16. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-15, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят от 1 до 8 раз, предпочтительно от 2 до 7 раз, более предпочтительно от 4 до 6 раз, где между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения имеется интервал лечения.

17. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-16, где введение указанного радиофармацевтического соединения предусматривает интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

18. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-17, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят за 1-20 дней, предпочтительно за 3-15 дней, более предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

19. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-18, где индукцию указанной радиотерапии проводят в дозе от 1 Гр до 4 Гр/сутки, предпочтительно около 2 Гр/сутки в течение периода от 3 до 7 дней, предпочтительно около 5 дней в неделю в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно

6 недель.

20. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-19, где указанную радиотерапию проводят в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва в течение 6 последовательных недель.

21. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-20, где указанная радиотерапия представляет собой радиотерапию всего головного мозга.

22. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-21, где указанный субъект был выбран для лечения с помощью визуализации SPECT/CT, или PET/CT, или SPECT/MRI, PET/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но где M представляет собой радиометалл, подходящий для визуализации, предпочтительно ^{68}Ga , ^{67}Ga или ^{64}Cu , более предпочтительно ^{68}Ga .

23. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-22, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы.

24. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-23, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет положительный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

25. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-24, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет отрицательный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией, но не в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами, такими как темозоломид; и где интервал лечения между двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения составляет для первых двух интервалов 4 недели, а для третьего и любых последующих интервалов 3 недели; и где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10

дней до начала радиотерапии.

26. Способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения, предпочтительно в комбинации со стадией облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы:

$M-C-S-P$, где

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между C и P ;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с C либо непосредственно, либо опосредованно через S .

28. Способ согласно варианту осуществления 26 или 27, где M выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

29. Способ согласно вариантам осуществления 26-28, где C выбран из хелатирующего средства DOTA (тетраксетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODASA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA и более предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA.

30. Способ согласно вариантам осуществления 26-29, где P выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

31. Способ согласно вариантам осуществления 26-30, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), сатореотида тетраксетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляет собой DOTA-TATE.

32. Способ согласно вариантам осуществления 26-31, где радиофармацевтическое соединение представляет собой [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TOC (¹⁷⁷Lu-эдотреотид) или [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (¹⁷⁷Lu-оксодотреотид), более предпочтительно [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (¹⁷⁷Lu-оксодотреотид).

33. Способ согласно вариантам осуществления 26-32, при этом указанный способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

34. Способ согласно варианту осуществления 33, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят (во время индукционной фазы) в дозе от 50 до 100 мг/м²/сутки, предпочтительно около 75 мг/м²/сутки каждый день в течение начального периода от 4 до 8 недель, предпочтительно от 5 до 7 недель, более предпочтительно 6 недель.

35. Способ согласно вариантам осуществления 33 или 34, где и облучение, и введение алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида, начинают в один и тот же день.

36. Способ согласно вариантам осуществления 33-35, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят одновременно с облучением без перерыва (например, с первого дня до последнего дня облучения).

37. Способ согласно вариантам осуществления 33-36, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, ежедневно вводят в первой суточной дозе (предпочтительно 50-100 мг/м²/сутки, более предпочтительно 75 мг/м²/сутки) при одновременном введении с радиотерапией, например, в течение периода 6 недель (\pm 1 неделя), и во второй суточной дозе во время поддерживающей фазы после одновременного введения с радиотерапией, например, в течение периода не более 24 недель, где указанная вторая суточная доза в по меньшей мере два раза превышает первую суточную дозу, и где предпочтительно вторую дозу вводят в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла.

38. Способ согласно вариантам осуществления 33-37, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время поддерживающей фазы в дозе от 50 до 400 мг/м²/сутки, предпочтительно от 75 до 300 мг/м²/сутки, более предпочтительно от 150 до 200 мг/м²/сутки в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла в течение 4-8 циклов, предпочтительно 5-7 циклов, более предпочтительно 6 циклов.

39. Способ согласно вариантам осуществления 33-38, где указанный субъект был выбран из субъекта с положительным статусом в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

40. Способ согласно вариантам осуществления 26-39, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГБк (25 мКи) до 29,6 ГБк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГБк (40 мКи) до 18,5 ГБк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГБк (50 мКи) до 14,8 ГБк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще более предпочтительно около 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

41. Способ согласно вариантам осуществления 26-40, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят от 1 до 8 раз, предпочтительно от 2 до 7 раз, более предпочтительно от 4 до 6 раз, где между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения имеется интервал лечения.

42. Способ согласно вариантам осуществления 26-41, где введение указанного радиофармацевтического соединения предусматривает интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

43. Способ согласно вариантам осуществления 26-42, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят за 1-20 дней, предпочтительно за 3-15 дней, более предпочтительно за 7-10 дней до начала облучения.

44. Способ согласно вариантам осуществления 26-33, где индукцию указанного облучения проводят в дозе от 1 Гр до 4 Гр/сутки, предпочтительно около 2 Гр/сутки в течение периода от 3 до 7 дней, предпочтительно около 5 дней в неделю в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно 6 недель.

45. Способ согласно вариантам осуществления 26-44, где указанное облучение проводят в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва в течение 6 последовательных недель.

46. Способ согласно вариантам осуществления 26-45, где указанное облучение представляет собой облучение всего головного мозга.

47. Способ согласно вариантам осуществления 26-46, где указанный субъект был выбран для лечения с помощью визуализации

СПЕКТ/СТ, или PET/СТ, или СПЕКТ/MRI, PET/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но с радиометаллом, подходящим для визуализации, вместо ^{177}Lu , предпочтительно ^{68}Ga , ^{67}Ga или ^{64}Cu , более предпочтительно ^{68}Ga , путем оценки поглощения указанного радиофармацевтического соединения, подходящего для визуализации, у указанного субъекта.

48. Способ согласно вариантам осуществления 26-47, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы.

49. Способ согласно вариантам осуществления 26-48, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет положительный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала облучения.

50. Способ согласно вариантам осуществления 26-49, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет отрицательный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией, но не в комбинации с другим химиотерапевтическим средством, таким как темозоломид; и где интервал лечения между двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения составляет для первых двух интервалов 4 недели, а для третьего и всех последующих интервалов 3 недели; где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала облучения.

51. Применение радиофармацевтического соединения в получении лекарственного средства для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту предпочтительно в комбинации с радиотерапией.

52. Применение согласно варианту осуществления 51, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы:

M-C-S-P, где

М представляет собой радионуклид;

С представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между С и Р;

Р представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с С либо непосредственно, либо опосредованно через S.

53. Применение согласно вариантам осуществления 51 или 52, где М выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

54. Применение согласно вариантам осуществления 51-53, где С выбран из хелатирующего средства DOTA (тетракетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODASA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA, и более предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA.

55. Применение согласно вариантам осуществления 51-54, где Р выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

56. Применение согласно вариантам осуществления 51-55, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), сатореотида тетракетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляет собой DOTA-TATE.

57. Применение согласно вариантам осуществления 51-56, где радиофармацевтическое соединение представляет собой ^{177}Lu -DOTA-TOC (^{177}Lu -эдотреотид) или ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид), более предпочтительно ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид).

58. Применение согласно вариантам осуществления 51-57, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

59. Применение согласно варианту осуществления 58, где

указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят (во время индукционной фазы) в дозе от 50 до 100 мг/м²/сутки, предпочтительно около 75 мг/м²/сутки каждый день в течение начального периода от 4 до 8 недель, предпочтительно от 5 до 7 недель, более предпочтительно 6 недель.

60. Применение согласно вариантам осуществления 58 или 59, где и радиотерапию, и введение алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида, начинают в один и тот же день.

61. Применение согласно вариантам осуществления 58-60, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят одновременно с радиотерапией без перерыва (например, с первого дня до последнего дня радиотерапии).

62. Применение согласно вариантам осуществления 58-61, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, ежедневно вводят в первой суточной дозе (предпочтительно 50-100 мг/м²/сутки, более предпочтительно 75 мг/м²/сутки) при одновременном введении с радиотерапией, например, в течение периода 6 недель (\pm 1 неделя), и во второй суточной дозе во время поддерживающей фазы после одновременного введения с радиотерапией, например, в течение периода не более 24 недель, где указанная вторая суточная доза в по меньшей мере два раза превышает первую суточную дозу, и где предпочтительно вторую дозу вводят в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла.

63. Применение согласно вариантам осуществления 58-62, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время поддерживающей фазы в дозе от 50 до 400 мг/м²/сутки, предпочтительно от 75 до 300 мг/м²/сутки, более предпочтительно от 150 до 200 мг/м²/сутки в каждый из дня 1 - дня 5 28-дневного цикла в течение 4-8 циклов, предпочтительно 5-7 циклов, более предпочтительно 6 циклов.

64. Применение согласно вариантам осуществления 58-63, где указанный субъект был выбран из субъекта с положительным статусом в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

65. Применение согласно вариантам осуществления 51-64, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГБк (25 мКи) до 29,6 ГБк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГБк (40 мКи) до 18,5 ГБк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГБк (50 мКи) до 14,8 ГБк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще

более предпочтительно около 3,7 ГВк (100 мКи), 5,55 ГВк (150 мКи), 7,4 ГВк (200 мКи) или 9,25 ГВк (250 мКи).

66. Применение согласно вариантам осуществления 51-65, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят от 1 до 8 раз, предпочтительно от 2 до 7 раз, более предпочтительно от 4 до 6 раз, где между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения имеется интервал лечения.

67. Применение согласно вариантам осуществления 51-66, где введение указанного радиофармацевтического соединения предусматривает интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

68. Применение согласно вариантам осуществления 51-67, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят за 1-20 дней, предпочтительно за 3-15 дней, более предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

69. Применение согласно вариантам осуществления 51-68, где индукцию указанной радиотерапии проводят в дозе от 1 Гр до 4 Гр/сутки, предпочтительно около 2 Гр/сутки в течение периода от 3 до 7 дней, предпочтительно около 5 дней в неделю в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно 6 недель.

70. Применение согласно вариантам осуществления 51-69, где указанную радиотерапию проводят в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва в течение 6 последовательных недель.

71. Применение согласно вариантам осуществления 51-70, где указанная радиотерапия представляет собой радиотерапию всего головного мозга.

72. Применение согласно вариантам осуществления 51-71, где указанный субъект был выбран для лечения с помощью визуализации СПЕКТ/СТ, или ПЕТ/СТ, или СПЕКТ/MRI, ПЕТ/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но с радиометаллом, подходящим для визуализации с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но где М представляет собой радиометалл, подходящий для визуализации, предпочтительно ^{68}Ga , ^{67}Ga или ^{64}Cu , более предпочтительно ^{68}Ga .

73. Применение согласно вариантам осуществления 51-72, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы.

74. Применение согласно вариантам осуществления 51-73, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет положительный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

75. Применение согласно вариантам осуществления 51-74, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет отрицательный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией, но не в комбинации с другим химиотерапевтическим средством, таким как темозоломид; и где интервал лечения между двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения составляет для первых двух интервалов 4 недели, а для третьего и всех последующих интервалов 3 недели; где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

76. Способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы:

$M-S-P$, где

M представляет собой радионуклид;

S представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между S и P ;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с S либо непосредственно, либо опосредованно через S ,

где указанный способ не включает одновременную стадию облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений.

77. Способ согласно варианту осуществления 76, где M выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg ,

^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

78. Способ согласно вариантам осуществления 76 или 77, где С выбран из хелатирующего средства DOTA (тетраксетан), тризоксетана, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODOGA, NODASA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA, NOTA или DTPA и более предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA.

79. Способ согласно вариантам осуществления 76-78, где Р выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

80. Способ согласно вариантам осуществления 76-79, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эidotреотид), сатореотида тетраксетана, DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляет собой DOTA-TATE.

81. Способ согласно вариантам осуществления 76-81, где радиофармацевтическое соединение представляет собой [^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC (^{177}Lu -эidotреотид) или [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид), более предпочтительно [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид).

82. Способ согласно вариантам осуществления 76-81, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГБк (25 мКи) до 29,6 ГБк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГБк (40 мКи) до 18,5 ГБк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГБк (50 мКи) до 14,8 ГБк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще более предпочтительно около 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

83. Способ согласно вариантам осуществления 76-82, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят от 1 до 8 раз, предпочтительно от 2 до 7 раз, более предпочтительно от 4 до 6 раз, где между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения имеется интервал лечения.

84. Способ согласно вариантам осуществления 76-83, где введение указанного радиофармацевтического соединения

предусматривает от 2 до 7 циклов лечения с интервалом лечения, составляющим 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно каждые 3 недели.

85. Способ согласно вариантам осуществления 76-84, где указанный субъект был выбран для лечения с помощью визуализации SPECT/CT, или PET/CT, или SPECT/MRI, PET/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но с радиометаллом, подходящим для визуализации, вместо ^{177}Lu , предпочтительно ^{68}Ga , ^{67}Ga или ^{64}Cu , более предпочтительно ^{68}Ga , путем оценки поглощения указанного радиофармацевтического соединения, подходящего для визуализации, у указанного субъекта.

86. Способ согласно вариантам осуществления 76-85, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы, в частности, указанный субъект страдает от рецидивирующей глиобластомы.

87. Способ согласно вариантам осуществления 76-86, где субъект страдает рецидивирующей глиобластомой, где указанный, где указанный способ не включает одновременную стадию введения алкилирующего средства, например, темозоломида.

88. Способ согласно вариантам осуществления 76-87, где указанный субъект страдает от рецидивирующей глиобластомы, при этом указанный способ не включает одновременную стадию облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений и не включает одновременную стадию введения алкилирующего средства, например, темозоломида, где указанный способ включает 2-7 циклов лечения указанным радиофармацевтическим соединением и интервал лечения между двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения составляет 3 недели.

Варианты осуществления 76-88 могут быть альтернативно выражены в следующих форматах:

радиофармацевтическое соединение для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту и т. д.;

применение радиофармацевтического соединения в получении лекарственного средства для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта и т. д.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта путем введения

терапевтически эффективного количества радиофармацевтического соединения указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и необязательно алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом.

Общие определения

Используемые формы единственного числа, как в описании, так и в формуле изобретения, следует истолковывать с охватом как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия контексту. Термины "содержащий", "имеющий", "характеризующийся", как, например, комплекс "радионуклида и связывающей клеточный рецептор органической структурной единицы, связанной с хелатирующим средством", "включающий" и "вмещающий" следует понимать как неограничивающие термины (т. е. означающие "включающий без ограничения"), если не указано иное. Дополнительно в каждом случае, когда в варианте осуществления применяется "содержащий" или другой неограничивающий термин, следует понимать, что один и тот же вариант осуществления может быть заявлен в более узком смысле с применением промежуточного термина "по сути состоящий из" или ограничивающего термина "состоящий из".

Термин "приблизительно" или "прибл." в данном документе имеет такое значение, что следующее значение может изменяться на $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 2\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$.

Если не определено иное, "%" в данном документе имеет значение весового процента (вес. %), также называемого процент в пересчете веса на вес (вес./вес. %).

"Общая концентрация" относится к сумме одного или нескольких значений отдельных концентраций.

"Водный раствор" относится к раствору одного или нескольких растворенных веществ в воде.

Фразы "лечение" и "осуществление лечения" включают облегчение или прекращение заболевания, нарушения или его симптома. В частности, применительно к лечению опухоли термин "лечение" может относиться к подавлению роста опухоли или уменьшению размера опухоли.

При использовании в данном документе "глиобластома" относится к агрессивной опухоли головного мозга, относящейся к астроцитоме головного мозга IV степени. Термин "глиобластома" также включает ее варианты, представляющие собой глиосаркому, гигантоклеточную

глиобластому и мелкоклеточную глиобластому. Поскольку клетки в этой опухоли различаются по размеру и форме, то есть они являются плеоморфными, глиобластому также называют мультиформной глиобластомой (GBM).

В соответствии с Международной системой единиц "МКБк" представляет собой аббревиатуру единицы радиоактивности "мегабеккерель".

При использовании в данном документе "PET" означает позитронно-эмиссионную томографию.

При использовании в данном документе "SPECT" означает однофотонную эмиссионную компьютерную томографию.

При использовании в данном документе "MRI" означает магнитно-резонансную томографию.

При использовании в данном документе "CT" означает компьютерную томографию.

При использовании в данном документе "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" соединения относятся к количеству соединения, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, обеспечивать облегчение симптомов, уменьшение выраженности состояний, замедление или задерживание прогрессирования заболевания или предупреждение возникновения заболевания.

Термины "пациент" и "субъект", которые используются взаимозаменяемо, относятся к человеку, в том числе, например, к субъекту, у которого имеется рак.

"Для коммерческого применения" относится к лекарственному продукту, например, водному раствору фармацевтического средства, которое может получить (предпочтительно получило) регистрационное свидетельство от органов здравоохранения, например, Управления по контролю за продуктами и лекарствами США или Европейского агентства по лекарственным средствам, путем соответствия всем требованиям к качеству и стабильности лекарственного средства, как того требуют данные органы здравоохранения, может быть изготовлен (предпочтительно изготовлен) в или на месте производства фармацевтических средств в промышленном масштабе, с последующей процедурой тестирования контроля качества, и может быть поставлен (предпочтительно поставляется) удаленно расположенным конечным пользователям, например, больницам или пациентам.

"Комбинация" относится к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме либо к комбинированному введению,

где соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут вводиться независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергетического, эффекта. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Подразумевается, что используемые в данном документе термины "совместное введение" или "комбинированное введение" и т. п. охватывают введение выбранного компонента комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагается, что они предусматривают схемы лечения, в которых средства необязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, который получен в результате смешивания или комбинирования нескольких терапевтических средств и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что терапевтические средства, например, радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, и партнер по комбинации, например, алкилирующее средство, вводят пациенту одновременно в виде одной единицы или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что терапевтические средства, например, радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, и партнер по комбинации, например, алкилирующее средство, вводят пациенту как отдельные единицы одновременно, параллельно или последовательно, без определенных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо в отношении коктейльной терапии, например, при введении трех или более терапевтических средств.

Радиофармацевтическое соединение в способах лечения по настоящему изобретению

При использовании в данном документе термин "радиофармацевтический" относится к фармацевтическому соединению,

которое мечено радионуклидным элементом, обычно металлической природы. Соответственно, радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение, связывающее SSTR, которое содержит радионуклид и которое характеризуется специфической аффинностью связывания с SSTR, например, с по меньшей мере рецептором SSTR2.

Соответственно, радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, представляет собой соединение, которое содержит радионуклид и которое характеризуется специфической аффинностью связывания с рецептором соматостатина. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанное радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, характеризуется специфической аффинностью связывания с по меньшей мере рецептором SSTR2.

В этих и других вариантах осуществления настоящего изобретения указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы

$M-C-S-P$, где

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между C и P ;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с C , например, посредством своего N-концевого участка, либо непосредственно, либо опосредованно через S .

Такое радиофармацевтическое соединение может быть выбрано из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбрано из октреотида и октреотата.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения радионуклид M представляет собой выбранный изотоп радионуклида, подходящий для PRRT.

Примеры таких подходящих радионуклидов M включают без ограничения ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляют собой ^{177}Lu .

При использовании в данном документе термин "хелатирующее средство" относится к органической структурной единице, содержащей

функциональные группы, которые способны образовывать нековалентные связи с радионуклидом и, таким образом, образовывать стабильный комплекс с радионуклидом. Хелатирующее средство в контексте настоящего изобретения может представлять собой 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA), нитрилотриуксусную кислоту (NTA), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусную кислоту (DO3A), триэтилентетрамин ТЕТА, 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA). Во многих вариантах осуществления настоящего изобретения хелатирующее средство представляет собой DOTA.

Такие хелатирующие средства либо непосредственно связаны с пептидом, связывающим рецептор соматостатина, либо соединены посредством линкерной молекулы, предпочтительно они связаны непосредственно. Соединяющая (соединяющие) связь (связи) является (являются) либо ковалентной (ковалентными), либо нековалентной (нековалентными) связью (связями) между связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом (и линкером) и хелатообразователем, предпочтительно связь (связи) является (являются) ковалентной (ковалентными).

При использовании в данном документе термин "пептид, связывающий рецептор соматостатина" относится к пептидной структурной единице, характеризующейся специфической аффинностью связывания с рецептором соматостатина. Такой пептид, связывающий рецептор соматостатина, может быть выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно из октреотида и октреотата.

Согласно многим вариантам осуществления способов по настоящему изобретению пептид, связывающий рецептор соматостатина, связанный с хелатирующим средством, выбран из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), DOTA-LAN и DOTA-VAP. Во многих из этих вариантов осуществления пептид, связывающий рецептор соматостатина, представляет собой DOTA-TOC или DOTA-TATE. Во многих таких вариантах осуществления пептид, связывающий рецептор соматостатина, представляет собой DOTA-TATE.

В одном варианте осуществления радиофармацевтическое соединение по настоящему изобретению представляет собой ^{177}Lu -DOTA-TOC (^{177}Lu -эдотреотид) или ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид), более предпочтительно ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -оксодотреотид).

Многие варианты осуществления по настоящему изобретению

охватывают комбинированную терапию с применением указанного радиофармацевтического соединения.

Радиофармацевтическое соединение предназначено для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту.

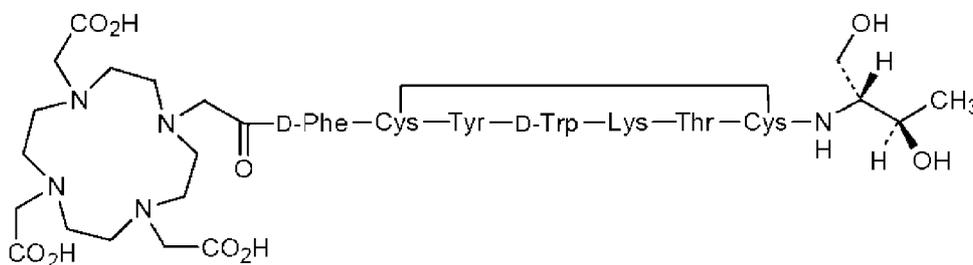
В одном варианте осуществления указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГБк (25 мКи) до 29,6 ГБк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГБк (40 мКи) до 18,5 ГБк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГБк (50 мКи) до 14,8 ГБк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще более предпочтительно около 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

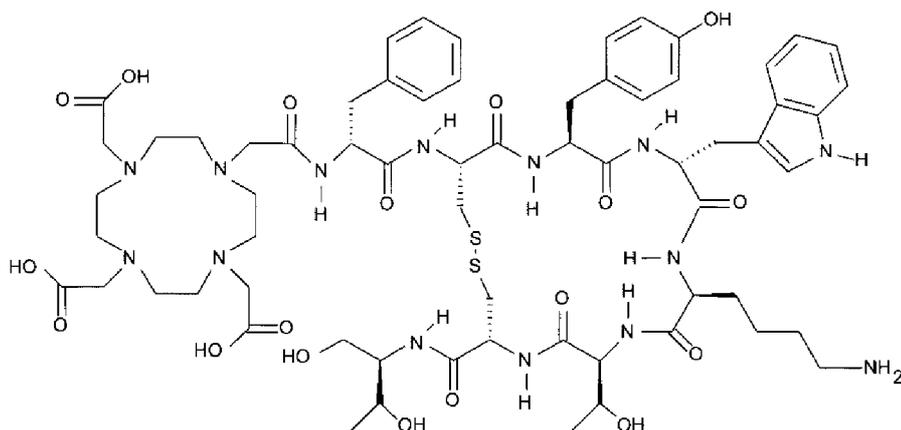
В другом варианте осуществления радиофармацевтическое соединение для применения вводят от 1 до 8 раз на курс лечения во время индукционной фазы, предпочтительно от 2 до 7 раз на курс лечения, более предпочтительно от 4 до 6 раз на курс лечения. Введение радиофармацевтического соединения для применения может предусматривать интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

Соответственно, структурная единица, связывающая клеточный рецептор, и хелатирующее средство могут вместе образовывать следующие молекулы:

DOTA-OC: [DOTA⁰, D-Phe¹] октреотид,

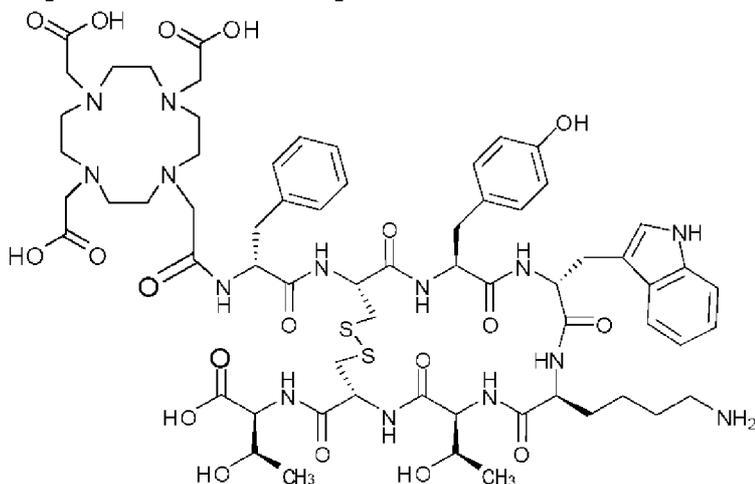
DOTA-TOC: [DOTA⁰, D-Phe¹, Tyr³] октреотид, эдотреотид (INN),
представленные следующими формулами:





DOTA-NOC: [DOTA⁰, D-Phe¹, 1-Nal³] октреотид,

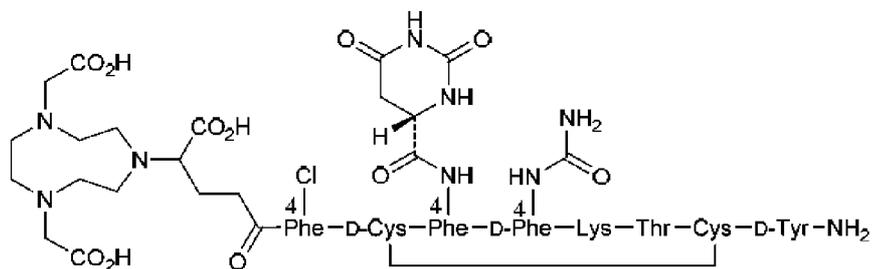
DOTA-TATE: [DOTA⁰, D-Phe¹, Tyr³] октреотат, DOTA-Tyr³-октреотат,
DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (цикло-2,7),
оксодотреотид (INN), представленные следующими формулами:



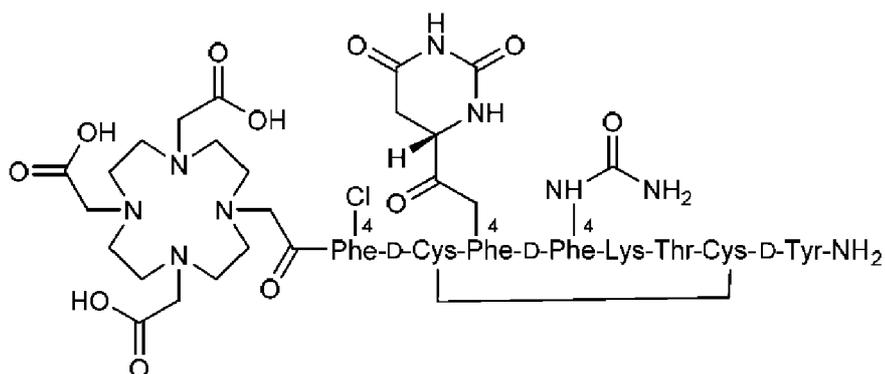
DOTA-LAN: [DOTA⁰, D-β-Nal¹] ланреотид,

DOTA-VAP: [DOTA⁰, D-Phe¹, Tyr³] вапреотид.

Сатореотида тризоксетан



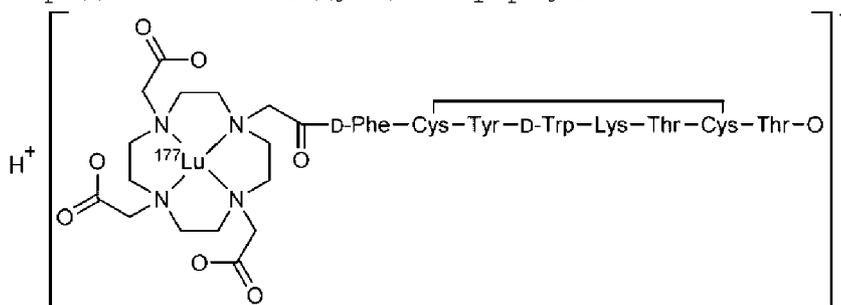
Сатореотида тетраксетан

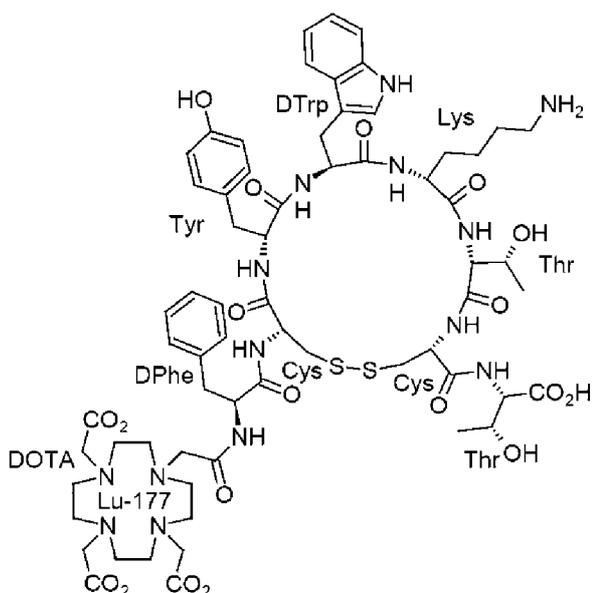


Обычные молекулы "структурной единицы, связывающей клеточный рецептор, связанной с хелатирующим средством" по настоящему изобретению для применения в комбинированной терапии представляют собой DOTA-ТОС, DOTA-TATE и сатореотида тетраксетан, более предпочтительно молекула представляет собой DOTA-TATE.

Более конкретно, во многих вариантах осуществления настоящего изобретения комплекс, образованный радионуклидом и структурной единицей, связывающей клеточный рецептор, связанной с хелатирующим средством согласно настоящему изобретению, представляет собой ^{177}Lu -DOTA-TATE, который также называется оксодотреотид лютеция (^{177}Lu) (INN), т. е. гидро [N- { [4, 7, 10-трис (карбоксилато-кО-метил) -1, 4, 7, 10-тетраазациклододекан-1-ил-к $^4\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^7, \text{N}^{10}$] ацетил-кО} -D-фенилаланил-L-цистеинилтирозил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-L-цистеинил-L-треонинато циклический (2→7)-дисульфид (4-)] (^{177}Lu) лютетат (1-)

и представлен следующими формулами:





Указанное радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, обычно составляют для введения нуждающемуся в этом субъекту в терапевтически эффективном количестве.

Радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, может присутствовать в концентрации, обеспечивающей объемную радиоактивность 100 МБк/мл или выше. Во многих вариантах осуществления настоящего изобретения объемная радиоактивность составляет 250 МБк/мл или выше.

Во многих вариантах осуществления настоящего изобретение радиоактивно меченое соединение, связывающее рецептор соматостатина, может присутствовать в концентрации, обеспечивающей объемную радиоактивность в диапазоне от 100 МБк/мл до 1000 МБк/мл, в том числе от 250 МБк/мл до 500 МБк/мл, например, в концентрации приблизительно 370 МБк/мл (10 мКи/мл).

Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может представлять собой любое из обычно используемых и ограничено только физико-химическими соображениями, такими как растворимость и отсутствие реакционной способности с активным(и) соединением(ями).

В частности, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут быть выбраны из множества различных классов таких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примерами таких классов являются стабилизаторы, препятствующие радиолитическому разложению, буферы, секвестрирующие средства и их смеси.

При использовании в данном документе "стабилизатор,

препятствующий радиолитическому разложению” относится к стабилизирующему средству, которое защищает органические молекулы от радиолитического разложения, например, когда гамма-лучи, испускаемые радионуклидом, расщепляют связь между атомами органических молекул и образуются радикалы, эти радикалы затем поглощаются стабилизатором, что предотвращает прохождение радикалами каких-либо других химических реакций, что может приводить к появлению нежелательных, потенциально неэффективных или даже токсичных молекул. Таким образом, данные стабилизаторы также называются “акцепторами свободных радикалов” или коротко “акцепторами радикалов”. Другими альтернативными терминами для этих стабилизаторов являются “усилители устойчивости к облучению”, “радиолитические стабилизаторы” или просто “гасители”.

При использовании в данном документе “секвестрирующее средство” относится к хелатообразователю, подходящему для образования комплексов с радионуклидными ионами металлов в составе (которые не образуют комплексы с радиоактивно меченым пептидом).

Буферы включают ацетатный буфер, цитратный буфер и фосфатный буфер.

Согласно множеству вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, например, состав для инъекций. Согласно определенному варианту осуществления фармацевтическая композиция представляет собой раствор для инфузий.

Требования к эффективным фармацевтическим носителям для инъекционных композиций хорошо известны специалистам в данной области (см., например, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., страницы 238-250 (1982), и SHP Handbook on Injectable Drugs, Trissel, 15-ое изд., страницы 622-630 (2009)*).

Следующие положения относятся к различным вариантам осуществления подходящего фармацевтического водного раствора для применения в комбинации способов по настоящему изобретению. Приведенные ниже пункты являются неограничивающими.

82. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий
 - (a) комплекс, образованный
 - (ai) радионуклидом и
 - (aii) органической структурной единицей, связывающей клеточный рецептор, связанной с хелатирующим средством; и
 - (b) по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий

радиолитическому разложению;

где

указанный радионуклид присутствует в концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую по меньшей мере 100 МБк/мл, предпочтительно по меньшей мере 250 МБк/мл.

83. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 82,

где указанный (указанные) стабилизатор (стабилизаторы), представляющий (представляющие) собой компонент (b), присутствует (присутствуют) в общей концентрации, составляющей по меньшей мере 0,2 мг/мл, предпочтительно по меньшей мере 0,5 мг/мл, более предпочтительно по меньшей мере 1,0 мг/мл, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,7 мг/мл.

84. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный радионуклид присутствует в концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 100 до 1000 МБк/мл, предпочтительно от 250 до 500 МБк/мл.

85. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный (указанные) стабилизатор (стабилизаторы) присутствует (присутствуют) в общей концентрации, составляющей от 0,2 до 20,0 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 10,0 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,7 до 4,1 мг/мл.

86. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где компонент (b) является единственным стабилизатором, препятствующим радиолитическому разрушению, т. е. присутствует только первый стабилизатор.

87. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где компонентом (b) являются по меньшей мере два стабилизатора, препятствующих радиолитическому разрушению, т. е. по меньшей мере первый и второй стабилизаторы, предпочтительно только два стабилизатора, т. е. только первый и второй стабилизаторы.

88. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 86-87, где первый стабилизатор присутствует в концентрации, составляющей от 0,2 до 5 мг/мл, предпочтительно от 0,5 до 5 мг/мл, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,7 мг/мл.

89. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления 87 или 88, где второй стабилизатор присутствует в концентрации, составляющей от 0,5 до 10 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 8,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,2 до 3,4 мг/мл.

90. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где стабилизатор (стабилизаторы) выбран (выбраны) из гентизиновой кислоты (2,5-дигидроксibenзойной кислоты) или ее солей, аскорбиновой кислоты (L-аскорбиновой кислоты, витамина С) или ее солей (например, аскорбата натрия), метионина, гистидина, мелатонина, этанола и Se-метионина, предпочтительно выбран (выбраны) из гентизиновой кислоты или ее солей и аскорбиновой кислоты или ее солей.

97. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который не содержит этанол.

98. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 86-90, где первый стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, предпочтительно первый стабилизатор представляет собой гентизиновую кислоту.

99. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 87-91, где второй стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, предпочтительно второй стабилизатор представляет собой аскорбиновую кислоту.

100. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 87-89, где первый стабилизатор представляет собой гентизиновую кислоту или ее соль, и второй стабилизатор представляет собой аскорбиновую кислоту или ее соль, и при этом соотношение концентрации (в мг/мл) первого стабилизатора и концентрации (в мг/мл) второго стабилизатора составляет от 1:3 до 1:7, предпочтительно от 1:4 до 1:5.

101. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где радионуклид выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

102. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная

единица, связывающая клеточный рецептор, представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, предпочтительно указанный пептид, связывающий рецептор соматостатина, выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

103. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где хелатирующее средство выбрано из DOTA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA и NOTA, предпочтительно представляет собой DOTA.

104. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где структурная единица, связывающая клеточный рецептор, и хелатирующее средство образуют вместе молекулы, выбранные из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбранные из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляют собой DOTA-TATE.

105. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где радионуклид, структурная единица, связывающая клеточный рецептор, и хелатирующее средство образуют вместе комплекс $^{177}\text{Lu-DOTA-TOC}$ ($^{177}\text{Lu-эдотреотид}$) или $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ ($^{177}\text{Lu-оксодотреотид}$), предпочтительно $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$.

106. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий буфер, предпочтительно указанный буфер представляет собой ацетатный буфер, предпочтительно в количестве, которое обеспечивает концентрацию от 0,3 до 0,7 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,48 мг/мл) уксусной кислоты и от 0,4 до 0,9 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,66 мг/мл) ацетата натрия.

107. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий секвестрирующее средство, предпочтительно указанное секвестрирующее средство представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (DTPA) или ее соль, предпочтительно в количестве, которое обеспечивает концентрацию от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,05 мг/мл).

108. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который характеризуется сроком хранения, составляющим по меньшей мере 24 часа (ч) при 25°C или меньше, по меньшей мере 48 ч при 25°C или

меньше, по меньшей мере 72 ч при 25°C или меньше, от 24 ч до 120 ч при 25°C или меньше, от 24 ч до 96 ч при 25°C или меньше, от 24 ч до 84 ч при 25°C или меньше, от 24 ч до 72 ч при 25°C или меньше, в частности, характеризуется сроком хранения, составляющим 72 ч при 25°C или меньше.

109. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный раствор получают при изготовлении в промышленном масштабе, в частности, получают с размером партии, соответствующим по меньшей мере 20 ГБк, по меньшей мере 50 ГБк или по меньшей мере 70 ГБк.

110. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который является готовым к применению.

111. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который предназначен для коммерческого применения.

112. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом лютеций-177 (^{177}Lu), присутствующим в концентрации, которая обеспечивает объемную радиоактивность, составляющую от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) хелатирующим средством, связанным с органической структурной единицей, связывающей рецептор соматостатина, DOTA-TATE (оксодотреотид) или DOTA-TOC (эдотреотид);

(bi) гентизиновую кислоту или ее соль в качестве первого стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующие в концентрации от 0,5 до 1 мг/мл;

(bii) аскорбиновую кислоту или ее соль в качестве второго стабилизатора, препятствующего радиолитическому разложению, присутствующие в концентрации от 2,0 до 5,0 мг/мл.

113. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 109, дополнительно содержащий

(c) диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль в концентрации от 0,01 до 0,10 мг/мл.

114. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления 109 или 110, дополнительно содержащий

(d) уксусную кислоту в концентрации от 0,3 до 0,7 мг/мл и ацетат натрия в концентрации от 0,4 до 0,9 мг/мл.

115. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где

стабилизатор (стабилизаторы) присутствует (присутствуют) в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}).

116. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 86-115, где только первый стабилизатор присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}), предпочтительно в количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 5 мг/мл, более предпочтительно от 0,5 до 2 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 1 мг/мл, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,7 мг/мл.

117. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 86-116, где часть количества второго стабилизатора уже присутствует в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}), а другая часть количества второго стабилизатора добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}).

118. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 86-117, где второй стабилизатор добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}).

119. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления 87 или 118, где второй стабилизатор добавляется после образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}), предпочтительно в количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,5 до 10 мг/мл, более предпочтительно от 1,0 до 8,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,0 до 5,0 мг/мл, еще более предпочтительно от 2,2 до 3,4 мг/мл.

120. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий секвестрирующее средство, добавленное после образования комплекса из компонентов (ai) и (a_{ii}), для удаления любого не включенного в комплекс Lu, предпочтительно указанное секвестрирующее средство представляет собой диэтиленetriаминпентауксусную кислоту (DTPA) или ее соль, предпочтительно в количестве, которое обеспечивает в конечном растворе концентрацию от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно приблизительно 0,05 мг/мл).

Часто в комбинации способов по настоящему изобретению применяют раствор для инфузии ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE или ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC, например, с концентрацией удельной активности 370 МБк/мл (± 5%).

Конкретный способ изготовления водного раствора

фармацевтического средства, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления, может включать следующие стадии способа:

(1) образование комплекса радионуклида и хелатирующего средства, связанного с органической структурной единицей, связывающей клеточный рецептор, посредством

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

(1.2) получения водного раствора, содержащего хелатирующее средство, связанное с органической структурной единицей, связывающей клеточный рецептор, первый стабилизатор, необязательно второй стабилизатор; и

(1.3) смешивания растворов, полученных на стадиях (1.1) и (1.2), и нагревания полученной смеси;

(2) разбавление раствора комплекса, полученного на стадии (1), посредством

(2.1) получения водного раствора для разбавления, необязательно содержащего второй стабилизатор; и

(2.2.) смешивания раствора комплекса, полученного на стадии (1), с раствором для разбавления, полученным на стадии (2.1).

Радиотерапия при применении в комбинированной терапии

В одном варианте осуществления способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта включает стадию облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений, т. е. радиотерапию.

При использовании в настоящем документе термин "радиотерапия" используется для лечения заболеваний онкологического характера с помощью облучения, соответствующего ионизирующему излучению. Ионизирующее излучение аккумулирует энергию, которая повреждает или разрушает клетки в области, подлежащей обработке (целевой ткани), нарушая их генетический материал, что делает невозможным дальнейший рост этих клеток.

В конкретном варианте осуществления способ по настоящему изобретению включает воздействие на опухоль, подлежащую обработке, эффективной дозой ионизирующих излучений, где указанные ионизирующие излучения представляют собой фотоны, например, рентгеновские лучи. В зависимости от количества энергии, которой они обладают, лучи могут применяться для разрушения раковых клеток на поверхности или глубже в организме. Чем выше энергия рентгеновского пучка, тем глубже рентгеновские лучи проникают в целевую ткань. Линейные ускорители и бетатроны производят рентгеновское излучение все более высокой энергии. Применение аппаратов для фокусировки излучения (например, рентгеновских

лучей) на участке, пораженном раком, называется дистанционной лучевой терапией.

В альтернативном варианте осуществления способа лечения в соответствии с настоящим изобретением применяются гамма-лучи. Гамма-лучи возникают спонтанно в результате того, что некоторые элементы (например, радий, уран и кобальт-60) испускают излучение при распаде, или разложении.

Ионизирующие излучения обычно имеют энергию от 2 кэВ до 25000 кэВ, в частности, от 2 кэВ до 6000 кэВ (т. е. 6 МэВ) или от 2 кэВ до 1500 кэВ (например, источник кобальта 60).

Специалист в области радиотерапии знает, как определить подходящую дозировку и график применения в зависимости от характера заболевания и особенностей организма пациента. В частности, такой специалист знает, как оценить ограничивающую дозу токсичность (DLT) и как в соответствии с этим определить максимально переносимую дозу (MTD).

Количество излучения, применяемого в лучевой терапии, измеряется в грей (Гр) и зависит от типа и стадии рака, подлежащего лечению. В случаях излечения солидной опухоли типичная суммарная доза составляет от 20 до 120 Гр. При выборе дозы радиационные онкологи учитывают множество других факторов, включая то, получает ли пациент химиотерапию, имеются ли у пациента сопутствующие заболевания, вводят ли лучевую терапию до или после операции, а также степень успешности хирургического вмешательства.

Общая доза обычно фракционируется (распределяется по времени). Количество и графики (планирование и доставка ионизирующих излучений, доза за фракцию, схема доставки фракции, общая доза отдельно или в комбинации с другими противораковыми средствами и т. д.) определены для любого заболевания/анатомического участка/стадии заболевания/возраста пациента и представляют собой стандарт лечения для любой конкретной ситуации.

Типичный стандартный график фракционирования для взрослых для способов по настоящему изобретению может составлять от 1 до 4 Гр в сутки, предпочтительно около 2 Гр/сутки в течение периода от 3 до 7 дней, более предпочтительно около 5 дней в неделю в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно 6 недель. В конкретных вариантах осуществления указанная радиотерапия заключается в воздействии на пациента суммарной дозы ионизирующих излучений в диапазоне от 50 до 70 Гр, например, 60 Гр.

В других конкретных вариантах осуществления субъекта подвергают воздействию дозы ионизирующих излучений на фракцию от 2 до 12 Гр, а общую дозу вводят предпочтительно максимум за 6 фракций. Другими словами, указанная радиотерапия проводится в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва в течение 6 последовательных недель.

В конкретном варианте осуществления, когда субъект страдает глиобластомой, лучевая терапия, применяемая в рамках раскрытых в данном документе способов, представляет собой лучевую терапию всего головного мозга (WBRT).

Алкилирующее средство при применении в комбинированной терапии

Способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта дополнительно включает стадию введения радиофармацевтического соединения указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

Алкилирующие средства подразделяются на различные классы, в том числе:

- мустаргены: например, мехлорэтамин ("мустарген"), хлорамбуцил, циклофосфамид (Cytoxan®), ифосфамид и мелфалан;
- нитрозомочевины: стрептозоцин, кармустин (BCNU) и ломустин;
- алкилсульфонаты: бусульфан;
- триазины: дакарбазин (DTIC) и темозоломид (Temodar®); и
- этиленимины: тиотепа и альтретамин (гексаметилмеламин).

При использовании в данном документе "темозоломид" относится к алкилирующему средству из группы триазинов и, более конкретно, к соединению формулы 3,4-дигидро-3-метил-4-оксоимидазо[5,1-d][1,2,3,5]тетразин-8-карбоксамид и его фармацевтически приемлемым солям (номер CAS 85622-93-1). Алкилирующие средства непосредственно повреждают ДНК (генетический материал каждой клетки), не позволяя клетке размножаться. Эти лекарственные средства действуют на всех фазах клеточного цикла и применяются для лечения различных видов рака, включая глиобластому, лейкемию, лимфому, болезнь Ходжкина, множественную миелому и саркому, а также рак легких, молочной железы и яичников.

В одном варианте осуществления указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время индукционной фазы в дозе от 50 до 100 мг/м²/сутки, предпочтительно около 75 мг/м²/сутки каждый день в течение периода от 4 до 8

недель, предпочтительно 6 недель.

При использовании в данном документе "индукционная фаза" относится к периоду, когда указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, впервые вводят субъекту, где данный период имеет продолжительность не более 11 недель, например, с дня 1 недели 1 до конца дня 7 недели 11.

В одном варианте осуществления применение радиотерапии и алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида, начинают в один и тот же день. В определенных аспектах алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят одновременно с радиотерапией без перерыва.

В определенных вариантах осуществления указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, ежедневно вводят в первой дозе при одновременном введении с радиотерапией, например, в течение периода 6 недель, и во второй дозе во время поддерживающей фазы после одновременного введения с радиотерапией, например, в течение периода не более 24 недель, где указанная вторая доза в по меньшей мере два раза превышает первую дозу радиофармацевтического соединения.

При использовании в данном документе "поддерживающая фаза" относится к периоду, начинающемуся после индукционной фазы или одновременного введения с радиотерапией, при увеличенной дозе по сравнению с дозой в индукционной фазе, например, в день 1 недели 12 с продолжительностью не более 25 недель. В конкретных вариантах осуществления в данной поддерживающей фазе указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят в дозе от 50 до 400 мг/м²/сутки, предпочтительно от 75 до 300 мг/м²/сутки, более предпочтительно от 150 до 200 мг/м²/сутки каждый день в течение 5 последовательных дней с последующим 2 днями отдыха каждые 28 дней в течение периода от 20 до 28 недель, предпочтительно 24 недель.

В одном из вариантов осуществления алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, составляют для перорального введения.

Комбинированная терапия

В конкретном варианте осуществления способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта включает введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения, предпочтительно [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (¹⁷⁷Lu-оксодотреотид).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы лечения глиобластомы у нуждающегося в этом

субъекта, включающие введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения в комбинации со стадией облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений и необязательно с терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

Таким образом, настоящее изобретение относится к радиофармацевтическому соединению для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, при этом терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту в комбинации, одновременно, отдельно или последовательно с радиотерапией и необязательно с терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

Настоящее изобретение также относится к применению радиофармацевтического соединения в получении лекарственного средства для применения в лечении глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, где терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения вводят указанному субъекту в комбинации, одновременно, отдельно или последовательно с радиотерапией и необязательно с терапевтически эффективным количеством алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированная терапия предусматривает совместное (i) введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств фармацевтической композиции, содержащей радиофармацевтическое соединение; и (ii) облучение субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений, и необязательно (iii) введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективных количеств фармацевтической композиции, содержащей алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид.

При использовании в данном документе термин "совместно" означает, что терапевтические средства могут быть введены отдельно (хронологически расположенным образом, в частности, в определенной последовательности) через такие интервалы времени, чтобы проявить (предпочтительно синергическое) взаимодействие (т. е. совместный терапевтический эффект).

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения комбинированное введение осуществляется, когда радиофармацевтическое соединение (например, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE) и радиотерапию вводят независимо друг от друга в одно и то же время

или отдельно в течение интервалов времени, особенно если эти интервалы времени позволяют партнерам по комбинации проявлять совместный, например, синергетический эффект.

В одном варианте осуществления радиофармацевтическое соединение впервые вводят за 1-20 дней, предпочтительно за 3-15 дней, более предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

Введение радиофармацевтического соединения может предусматривать интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

Преимущественно комбинированный эффект видов терапии на основе радиофармацевтического соединения и радиотерапии обеспечивает увеличение общей частоты ответа на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40% или по меньшей мере 50% по сравнению с радиотерапией отдельно.

Отдельные компоненты или их предшественник, как правило, немеченый DOTATE, могут быть упакованы в набор или отдельно. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением.

В определенных аспектах введение композиции, содержащей радиофармацевтическое соединение, субъекту, подходящему для указанного лечения, может обеспечить подавление, задержку и/или уменьшение роста опухоли у субъекта. В определенных аспектах рост опухоли задерживается на по меньшей мере 30%, 40%, 50% или 60% по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах рост опухоли задерживается на по меньшей мере 60% по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах рост опухоли задерживается на по меньшей мере 30%, 40%, 50% или 6% по сравнению с прогнозируемым ростом опухоли без лечения. В определенных аспектах рост опухоли задерживается на по меньшей мере 60% по сравнению с прогнозируемым ростом опухоли без лечения.

В определенных аспектах введение композиции, содержащей радиофармацевтическую композицию, субъекту, подходящему для указанного лечения, может обеспечивать увеличение продолжительности выживаемости субъекта. В определенных аспектах увеличение выживаемости наблюдается по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах увеличение выживаемости наблюдается по сравнению с прогнозируемой

продолжительностью выживаемости субъекта, не подвергавшегося лечению. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается в по меньшей мере 1,1 раза, 1,2 раза, 1,3 раза или 1,4 раза по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается в по меньшей мере 1,2 раза по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается в по меньшей мере 1,1 раза, 1,2 раза, 1,3 раза или 1,4 раза по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживаемости субъекта без лечения. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается в по меньшей мере 1,2 раза по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживаемости субъекта без лечения. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается на по меньшей мере один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев или шесть месяцев по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается на по меньшей мере три месяца или четыре месяца по сравнению с контрольным субъектом, не подвергавшимся лечению. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается на по меньшей мере один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца или шесть месяцев по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживаемости субъекта без лечения. В определенных аспектах продолжительность выживаемости увеличивается на по меньшей мере три месяца или четыре месяца по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживаемости субъекта без лечения.

Способы отбора субъекта для комбинированного лечения

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная глиобластома представляет собой SSTR-положительное заболевание. В одном варианте осуществления субъект выбран для лечения с помощью визуализации SPECT/CT, PET/CT или SPECT/MRI, PET/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но где M представляет собой радиометалл, подходящий для визуализации, т. е. радиофармацевтическое соединение для визуализации. Типичные радиометаллы, подходящие для применения в качестве контрастного средства при визуализации, включают следующие: ^{111}In , $^{133\text{m}}\text{In}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{94\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{66}Ga , ^{68}Ga , ^{52}Fe , ^{72}As , ^{97}Ru , ^{203}Pb , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{61}Cu , ^{177}Lu , ^{86}Y , ^{51}Cr , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{157}Gd , ^{169}Yb , ^{172}Tm , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{18}F , Al^{18}F ,

^{152}Tb , ^{155}Tb , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{43}Sc , ^{44}Sc .

Согласно предпочтительному варианту осуществления радиометалл, подходящий для визуализации, представляет собой ^{67}Ga , ^{68}Ga или ^{64}Cu , предпочтительно ^{68}Ga .

В одном варианте осуществления субъект выбран путем оценки поглощения [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE с помощью сканирования PET/CT или PET/MRI в области опухоли, например, всего головного мозга.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способам определения того, может ли пациент с глиобластомой быть выбран для комбинированной терапии, при этом указанный способ включает стадии:

(i) введения эффективного количества радиофармацевтического соединения для визуализации в качестве контрастного средства для визуализации поглощения указанного радиофармацевтического соединения,

(ii) получения изображения с помощью PET/MRI или PET/CT у указанного пациента и

(iii) сравнения с контрольным изображением.

Цель вышеописанного способа заключается в отборе пациента с SSTR-положительными опухолями, то есть пациентов, которые характеризуются хорошим ответом на лечение радиофармацевтическим соединением по настоящему изобретению. SSTR-положительные опухоли могут быть преимущественно обнаружены путем оценки поглощения радиофармацевтического соединения для визуализации с помощью визуализации PET/MRI или PET/CT после введения указанного радиофармацевтического соединения для визуализации в качестве контрастного средства.

При использовании в данном документе пациент с хорошим ответом представляет собой пациента, выбранного из популяции пациентов, которая демонстрирует статистически лучший ответ на лечение по сравнению с популяцией рандомизированных пациентов (т. е. которые не были выбраны на стадии выбора способа по настоящему изобретению) и/или которая демонстрирует меньше побочных эффектов на лечение по сравнению с популяцией рандомизированных пациентов (т. е. которые не были выбраны на стадии выбора способа по настоящему изобретению).

В некоторых аспектах [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE поставляется в наборе под названием NETSPOT® (Gallium Ga 68 dotatate (USAN)). Этот набор предназначен для получения радиофармацевтического средства [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE, одобренного в Соединенных Штатах Америки (США)

(2016), Канаде (2019) и Швейцарии (2019) со следующими показаниями: после радиоактивного мечения с помощью (^{68}Ga) является радиоактивным диагностическим средством, предназначенным для применения в PET для локализации SSTR-положительных нейроэндокринных опухолей (NET) (NETSPOT[®] PI).

В одном варианте осуществления выбор субъекта осуществляется в период от 10 до 18 дней, предпочтительно примерно за 14 дней до первого введения радиофармацевтического соединения.

В определенном варианте осуществления указанное радиофармацевтическое средство для визуализации вводят в дозе от 1,5 МБк/кг (0,040 мКи/кг) до 2,5 МБк/кг (0,067 мКи/кг), предпочтительно около 2 МБк/кг веса тела (0,054 мКи/кг), при минимальной дозе 100 МБк (2,7 мКи) и максимальной дозе 200 МБк (5,4 мКи), обычно путем внутривенной инъекции, предпочтительно медленной внутривенной инъекции.

Затем получают изображения тела субъекта с помощью визуализации PET/MRI или PET/CT и сравнивают изображения с контрольным изображением, чтобы определить, являются ли поражения, выявленные с помощью традиционной визуализации, например, MRI, CT, SPECT или PET, также выявляемыми с помощью поглощения указанного радиофармацевтического соединения, т.е. поглощения [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE. Как правило, визуализацию PET/MRI или PET/CT осуществляют в течение от 30 до 120 минут, предпочтительно от 60 до 90 минут после внутривенного введения субъекту указанного радиофармацевтического соединения для визуализации.

В конкретном варианте осуществления данного способа субъект, выбранный для комбинированной терапии по настоящему изобретению, удовлетворяет следующему условию: по меньшей мере 10%, предпочтительно более 20%, предпочтительно более 30%, предпочтительно более 40%, предпочтительно более 50%, предпочтительно более 60%, предпочтительно более 70%, предпочтительно более 80% поражений, выявленных с помощью традиционной визуализации у указанного субъекта, например, с помощью MRI, CT, SPECT или PET, также выявляются путем поглощения радиофармацевтического соединения для визуализации, например, с помощью поглощения [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE, как определено с помощью визуализации PET/MRI или PET/CT у указанного субъекта.

В конкретном варианте осуществления термин "поражение" относится к измеримым опухолевым поражениям в соответствии с модифицированными критериями RANO, как определено в *Ellingson BM*,

Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017 Apr;14(2):307-320. doi: 10.1007/s13311-016-0507-6. PMID: 28108885; PMCID: PMC5398984.

В определенных аспектах у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы.

В другом варианте осуществления субъекта дополнительно выбирают путем оценки его статуса метилирования в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT). Как правило, субъекты, получающие алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, выбраны из субъектов с положительным статусом в отношении промотора MGMT.

Пациенты, содержащие метилированный промотор MGMT в опухоли, являются теми, кто чаще в наибольшей степени получает пользу от алкилирующих средств, таких как темозоломид. В определенных аспектах в данной группе пациентов с метилированным промотором MGMT радиофармацевтическое соединение по настоящему изобретению можно оценивать в комбинации с сопутствующей радиотерапией и алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом, с последующим поддерживанием с применением радиофармацевтического соединения в комбинации с алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Клиническое исследование лечения субъектов с глиобластомой

В данном документе представлен пример протокола, в котором описано проспективное исследование фазы Ib по подбору дозы, в котором оценивали безопасность и активность [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE при недавно диагностированной глиобластоме в комбинации с радиотерапией с темозоломидом или без него и при рецидивирующей глиобластоме как отдельного средства.

Синописис

| | |
|-------------------------|---|
| Краткое название | Исследование по определению дозы [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE при недавно диагностированной глиобластоме в комбинации со стандартными средствами терапии и при рецидивирующей глиобластоме как отдельного средства. |
| Спонсор и | Novartis, фаза Ib |

| | |
|-------------------------------|--|
| клиническая фаза | |
| Тип изыскания | Прочее: Радионуклидная терапия на основе пептидных рецепторов, [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE |
| Тип исследования | Интервенционное |
| Цель | Целью данного исследования является определение рекомендованной дозы [¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации со стандартными средствами терапии или как отдельного средства в трех различных группах участников с глиобластомой. Кроме того, в этом исследовании будет изучена безопасность [⁶⁸ Ga]Ga-DOTA-TATE и описаны характеристики его поглощения у участников с глиобластомой. |
| Основная (ые) цель (и) | <p>Определить рекомендованную дозу [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в 3 различных группах с глиобластомой.</p> <p>Группа 1. Участники с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным промотором O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), подвергнутые лечению [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации с сопутствующей радиотерапией и темозоломидом, а затем [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE и темозоломидом в рамках поддерживающей терапии.</p> <p>Группа 2. Участники с недавно диагностированной глиобластомой с неметилированным промотором MGMT, подвергнутые лечению [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации с радиотерапией, а затем [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE отдельно.</p> <p>Группа 3. Участники с рецидивирующей глиобластомой, подвергнутые лечению [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.</p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| <p>Второстепенные цели</p> | <p>Оценить безопасность и переносимость [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации с радиотерапией+темозоломид или с радиотерапией у участников с недавно диагностированной глиобластомой и как отдельного средства у участников с рецидивирующей глиобластомой.</p> <p>Оценить противоопухолевую активность [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации с радиотерапией+темозоломид или с радиотерапией у участников с недавно диагностированной глиобластомой или как отдельного средства у участников с рецидивирующей глиобластомой с применением критериев модифицированной оценки ответа в нейроонкологии (RANO).</p> <p>Оценить фармакокинетику и дозиметрию [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE у участников с недавно диагностированной или рецидивирующей глиобластомой.</p> <p>Оценить безопасность и переносимость [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE у всех участников.</p> |
| <p>План исследования</p> | <p>Это фаза Ib открытого многоцентрового исследования с определением дозы в 3 параллельных группах: соответствующие критериям участники с недавно диагностированной глиобластомой будут распределены в группу 1 или группу 2 в зависимости от статуса метилирования промотора MGMT. Соответствующие критериям участники с рецидивирующей глиобластомой будут распределены в группу 3.</p> <p>Исследование для каждого участника состоит из периода скрининга, периода лечения и 12-месячного периода последующего наблюдения.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Обоснование</p> | <p>Возможно, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE принесет пользу пациентам с глиобластомой. Несмотря на имеющиеся в настоящее время терапевтические возможности, прогноз при глиобластоме неутешителен. Исследования <i>in vitro</i> и клинические исследования показали наличие экспрессии рецептора соматостатина в образцах глиобластомы, особенно в микроокружении опухоли, и поглощение DOTA-метки у пациентов с глиобластомой. В свете имеющихся данных глиобластома может стать вероятной мишенью для радионуклидной терапии на основе пептидных рецепторов, в частности, путем нацеливания на клетки, экспрессирующие рецепторы соматостатина, и способности обеспечить обширное облучение краев опухоли с эффектами "перекрестного огня". Учитывая значительную неудовлетворенную потребность при глиобластоме, очевидно, что необходимы новые терапевтические подходы. Таким образом, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE является потенциальным терапевтическим средством при глиобластоме.</p> |
| <p>Исследуемая популяция</p> | <p>Исследование будет проводиться в 3 отдельных группах участников с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным или неметилированным промотором MGMT или участников с рецидивирующей глиобластомой. В каждую группу будет включено примерно 15 взрослых участников мужского и/или женского пола.</p> |
| <p>Ключевые критерии включения</p> | <p>Общие критерии</p> <p>Возраст участника 18 лет или больше на день подписания формы информированного</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>согласия</p> <p>Гистологически подтвержденная глиобластома</p> <p>Адекватные показатели костного мозга, функции органов и электролитов</p> <p>Недавно диагностированная глиобластома</p> <p>Наличие опухоли при контрастировании гадолинием на магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед хирургическим вмешательством</p> <p>Индекс общего состояния по шкале Карновского (KPS) составляет 70% или больше</p> <p>Рецидивирующая глиобластома</p> <p>Участник перенес первый или второй рецидив глиобластомы после стандартной или экспериментальной терапии, которая включает предшествующую лучевую терапию</p> <p>Признаки рецидива заболевания, подтвержденные прогрессированием заболевания с применением критериев модифицированной оценки ответа в нейроонкологии (mRANO)</p> <p>KPS 60% или больше</p> <p>Поглощение [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE с применением позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (PET/CT) или сканирования PET/MRI в области опухоли</p> <p>Контрастирование гадолинием в области опухоли в MRI на момент диагностики рецидива опухоли</p> |
| <p>Ключевые критерии исключения</p> | <p>Общие критерии</p> <p>Участник получает дополнительную, одновременную, активную терапию</p> |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <p>глиобластомы вне испытания</p> <p>Обширное лептоменингеальное заболевание</p> <p>Другое активное злокачественное новообразование в анамнезе в течение предыдущих 3 лет до начала исследования</p> <p>Недавно диагностированная глиобластома</p> <p>Любое предшествующее лечение глиомы любой степени</p> <p>Рецидивирующая глиобластома</p> <p>Раннее прогрессирование заболевания до истечения 3 месяцев после завершения радиотерапии</p> <p>Более 2 предыдущих линий системной терапии</p> <p>Предыдущее лечение с помощью бевацизумаба</p> |
| <p>Исследуемое лечение</p> | <p>Во время скрининга всем участникам будет проведено сканирование с применением PET/CT (или PET/MRI) [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE. Участники в группе 1 (сопутствующая радиотерапия+темозоломид и поддерживающая терапия с помощью темозоломида) будут получать лечение с помощью [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 4 недели +/- 2 дня, не более 6 введений. Радиотерапию и темозоломид будут вводить через 7-10 дней после первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Темозоломид будут вводить перорально в дозе 75 мг/м²/сутки в течение сопутствующего периода одновременно с радиотерапией. Радиотерапию будут проводить в дозе 2 Грей (Гр)/сутки, 5 дней в неделю с последующим 2 днями перерыва, в течение 6 последовательных недель с общей дозой</p> |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <p>60 Гр (без перерыва). В течение поддерживающего периода происходит повышение дозы при лечении темозоломидом индивидуально для пациентов. Доза темозоломида составляет 150 мг/м² в цикле 1 поддерживающего периода, а затем до 200 мг/м² в цикле 2 и далее в поддерживающем периоде, если лечение с помощью темозоломида 150 мг/м² хорошо переносится в цикле 1.</p> <p>Участники в группе 2 будут получать лечение с помощью [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 4 недели +/- 2 дня для первых 3 доз (в течение периода радиотерапии), затем каждые 3 недели +/- 2 дня как отдельное средство, в общей сложности не более 6 введений. Радиотерапия будет начата через 7-10 дней после первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE и будет проводиться в дозе 2 Гр/сутки 5 дней в неделю с последующим 2 днями перерыва в течение 6 недель подряд.</p> <p>Участники в группе 3 будут получать [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 3 недели +/- 2 дня.</p> <p>[¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE и набор для получения радиофармацевтического средства [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE будут предоставлены спонсором. Спонсор также предоставит 2,5% аминокислотный раствор Lys-Arg для инфузий (если его нельзя приготовить на месте). Темозоломид и компоненты радиотерапии будут предоставляться на месте.</p> |
| Оценки эффективности | MRI головного мозга - MRI головного мозга с контрастированием гадолинием |

| | |
|---|--|
| | <p>через 4 недели после завершения радиотерапии (группы 1+2) или в течение 8 дней до начала лечения (группа 3) и каждые 8 недель до подтверждения прогрессирования или окончания исследования.</p> <p>РЕТ-сканирование с визуализацией [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE для визуализации рецепторов соматостатина при скрининге.</p> <p>Планарная визуализация всего тела для оценки дозиметрии в неделю 5 (группы 1+2) и в неделю 4 (группа 3).</p> <p>Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)/СТ для оценки дозиметрии в неделю 5 (группы 1+2) и в неделю 4 (группа 3).</p> |
| <p>Оценки фармакокинетических параметров</p> | <p>После получения второй дозы [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE участники пройдут следующие фармакокинетические и дозиметрические оценки.</p> <p>Взятие образцов крови для дозиметрии в неделю 5 в дни 1, 2, 3 и 8 (группы 1+2) и в неделю 4 в дни 1, 2, 3 и 8 (группа 3).</p> <p>Планарная визуализация всего тела в неделю 5 в дни 1, 2, 3 и 8 (группы 1+2) и в неделю 4 в дни 1, 2, 3 и 8 (группа 3).</p> <p>Сбор мочи для дозиметрии в неделю 5 в день 1 (группы 1+2) и в неделю 4 в день 1 (группа 3).</p> <p>Визуализация SPECT/СТ в неделю 5 (группы 1+2) и в неделю 4 (группа 3) через 24 часа после окончания инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Ключевые оценки безопасности</p> | <p>Лабораторные оценки, в том числе гематологические, химические исследования, анализ мочи и коагуляционная панель</p> <p>Физикальное и неврологическое обследование</p> <p>Оценка общего состояния по шкале Карновского</p> <p>Показатели жизненно важных функций</p> <p>Электрокардиограмма (ЭКГ)</p> <p>Тест на беременность</p> |
| <p>Другие оценки</p> | <p>Биомаркер. Для анализа биомаркеров будут взяты образцы опухоли и крови.</p> <p>Ткань опухоли. Недавно полученные образцы биопсии/резекции или архивные блоки или срезы тканей во время скрининга (обязательно для групп 1+2, необязательно для группы 3). Участники с недавно диагностированной глиобластомой будут отнесены в группу 1 или 2 в зависимости от их статуса метилирования промотора MGMT. Участники без имеющегося в наличии результата локального теста на метилирование MGMT могут пройти локальное тестирование или предоставить 6-11 неокрашенных срезов ткани опухоли с фиксацией в формалине и залитых парафином (FFPE) для централизованного тестирования во время скрининга.</p> <p>Кровь: анализ будет включать циркулирующую опухолевую ДНК (ctDNA) и биомаркеры растворимых белков.</p> |
| <p>Анализ данных</p> | <p>Первичной конечной точкой является частота возникновения ограничивающих дозу</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>токсических эффектов (DLT) в течение периода наблюдения DLT, как определено для каждой группы.</p> <p>Оценка рекомендуемой дозы (RD) лечения будет основана на оценке вероятности развития DLT в течение 49–52 дней (в зависимости от дня начала химиолучевой терапии или радиотерапии) после первого введения (день 1) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в группах 1 и 2 или в течение первых 42 дней в группе 3. Для вероятности оценки DLT будет применяться Байесовский подход на основе оптимальных интервалов (BOIN) для участников выборки для определения дозы (DDS).</p> <p>Выборка для определения дозы (DDS) включает всех участников из выборки для полного анализа (FAS), которые соответствовали критерию минимального облучения и имели достаточные оценки безопасности, или у которых наблюдалась ограничивающая дозу токсичность (DLT) в течение периода наблюдения DLT.</p> <p>Критерий минимального облучения определяется как по меньшей мере 90% от запланированной дозы [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE для всех групп, 75% от дозы темозоломида для группы 1 и 75% от радиотерапии для группы 1 и группы 2.</p> <p>Первичный анализ, подтверждающий утверждение рекомендуемой дозы, будет проведен после того, как все участники завершат период наблюдения DLT.</p> <p>Дальнейший промежуточный анализ будет проведен, когда все участники всех групп</p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | <p>завершат все запланированные введения $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$ или досрочно прекратят участие. В этом анализе будут оценены вторичные конечные точки безопасности и предварительная активность $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$ у участников с недавно диагностированной или рецидивирующей глиобластомой.</p> <p>Окончательный анализ для оценки долгосрочной безопасности и эффективности будет проведен, когда все участники всех групп завершат 52-недельный период последующего наблюдения или досрочно прекратят участие.</p> |
| <p>Первичные показатели исхода</p> | <p>Группа 1. Частота ограничивающих дозу токсических эффектов (DLT) [период времени: от 49 до 52 дней, начиная с первого введения $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOXA-TATE}$].</p> <p>Ограничивающая дозу токсичность (DLT) определяется как АЕ или патологический лабораторный показатель, оцениваемые как не связанные с заболеванием, прогрессированием заболевания, текущим заболеванием или сопутствующими лекарственными препаратами, которые соответствуют любому из критериев, определяющих ограничивающую дозу токсичность, и проявляются в течение периода наблюдения DLT, определенного для данной группы.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Группа 1. Период наблюдения DLT от 49 до 52 дней, начиная с первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE (день 1) и заканчивая завершением применения сопутствующей радиотерапии и ТЕМОЗОЛОМИДА. Период наблюдения от 49 до 52 дней зависит от дня начала применения сопутствующей радиотерапии и темозоломида (т. е. через 7-10 дней после первой дозы [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE). Если применение сопутствующей радиотерапии и темозоломида откладываются по какой-либо причине, период наблюдения за DLT будет длиться до завершения сопутствующего лечения. Если применение радиотерапии или темозоломида откладываются, период наблюдения DLT будет длиться до введения последней дозы, в зависимости от того, что наступит позже.</p> <p>Группа 2. Частота ограничивающих дозу токсических эффектов (DLT) [период времени: от 49 до 52 дней, начиная с первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE].</p> <p>Ограничивающая дозу токсичность (DLT) определяется как АЕ или патологический лабораторный показатель, оцениваемые как не связанные с заболеванием, прогрессированием заболевания, текущим заболеванием или сопутствующими лекарственными препаратами, которые соответствуют любому из критериев, определяющих ограничивающую дозу токсичность, и проявляются в течение периода наблюдения DLT, определенного для данной группы.</p> |
|--|--|

| | |
|---|--|
| | <p>Группа 2. Период наблюдения DLT от 49 до 52 дней, начиная с первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE (день 1) и заканчивая завершением RT. Период наблюдения от 49 до 52 дней зависит от дня начала применения радиотерапии (т. е. через 7-10 дней после первой дозы [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE). Если применение радиотерапии откладывается по какой-либо причине, период наблюдения DLT будет длиться до завершения RT.</p> <p>Группа 3. Частота ограничивающих дозу токсических эффектов (DLT) [период времени: 42 дня, начиная с первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE]</p> <p>Ограничивающая дозу токсичность (DLT) определяется как АЕ или патологический лабораторный показатель, оцениваемые как не связанные с заболеванием, прогрессированием заболевания, текущим заболеванием или сопутствующими лекарственными препаратами, которые соответствуют любому из критериев, определяющих ограничивающую дозу токсичность, и проявляются в течение периода наблюдения DLT, определенного для данной группы.</p> <p>Группа 3. Период наблюдения DLT составляет 42 дня, начиная с первого введения [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE (день 1), т.е. на протяжении 2 циклов [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE.</p> |
| <p>Вторичные показатели исхода</p> | <p>Частота и тяжесть нежелательных явлений (АЕ), серьезных АЕ (SAE) при применении [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: С даты применения первого средства исследуемого лечения до 8 недель после применения</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>последнего средства лечения, оценивается в течение до приблизительно 2 лет (предполагаемый окончательный анализ OS)]</p> <p>Распределение нежелательных явлений [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE будет осуществляться посредством анализа частоты возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением (TEAE), серьезных нежелательных явлений (TESAE) и случаев смерти в результате АЕ, путем мониторинга соответствующих клинических и лабораторных параметров безопасности.</p> <p>В течение периода последующего наблюдения все данные о АЕ и лабораторных отклонениях будут собираться в течение 8 недель после приема последней дозы исследуемого средства лечения. За участниками с АЕ, связанными с исследуемым лекарственным средством, будут наблюдать до их устранения или до окончания исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.</p> <p>Кроме того, до конца периода последующего наблюдения каждые 8 недель будет собираться только информация о выживаемости, SAE, которые исследователь посчитает связанными с исследуемым лекарственным средством, и АЕ вторичных гематологических злокачественных новообразований.</p> <p>Частота и тяжесть нежелательных явлений (АЕ) и серьезных нежелательных явлений (SAE) в течение 48 часов после инфузии [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE [период времени: не более 48 часов после начала введения [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE].</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>Распределение нежелательных явлений [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE будет осуществляться посредством анализа показателей частоты возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением (TEAE), серьезных нежелательных явлений (TESAE) и случаев смертей в результате АЕ, путем мониторинга соответствующих клинических и лабораторных параметров безопасности.</p> <ul style="list-style-type: none">• Общий объективный статус в соответствии с критериями модифицированной оценки ответа в нейроонкологии (mRANO) [период времени: от даты применения первого средства лечения до 8 недель наблюдения показателей безопасности при оценке до приблизительно 2 лет (предполагаемый окончательный анализ OS)]. <p>Согласно модифицированной RANO, объективный общий статус объединяет рентгенографический ответ на целевые поражения, появление новых заболеваний, неврологический статус и применение стероидов, а результат оценивается как подтвержденный или предварительный CR, подтвержденный или предварительный PR, стабильное заболевание, подтвержденное или предварительное прогрессирование заболевания. Наилучший объективный общий статус, достигнутый в ходе исследования, будет обобщен с применением частоты и процентной доли. Уровень подтвержденного полного или частичного ответа будет обобщен с помощью точечной оценки и 2-стороннего точного биномиального 95% доверительного интервала (Клоппер-Пирсон)</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>и представлен по уровню дозы в каждой группе.</p> <p>Выживаемость без прогрессирования (PFS) [период времени: дата начала применения первого средства лечения до примерно 2 лет (предполагаемый окончательный анализ OS)]</p> <p>Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяется как время от даты приема первой дозы до даты подтверждения прогрессирования согласно модифицированной RANO или случаю смерти по любой причине. Если явление PFS не наблюдается, PFS будет отсечена на дату последней надлежащей оценки опухоли до даты завершения сбора данных и начала новой противоопухолевой терапии, в зависимости от того, что наступит раньше. PFS будет проанализирована в популяции FAS, и результаты будут представлены для каждого уровня дозы в каждой группе. Распределение PFS будет оценено с помощью способа Каплана-Мейера.</p> <p>Общая выживаемость (OS) [период времени: от даты применения первого средства лечения до 8 недель наблюдения показателей безопасности при оценке до приблизительно 2 лет (предполагаемый окончательный анализ OS)].</p> <p>Общая выживаемость (OS) определяется как время от даты первой дозы до даты случая смерти по любой причине. Если неизвестно, что участник умер, то OS будет отсекается не позднее даты, когда было известно, что участник был еще жив (на дату завершения сбора данных или до нее). OS будет</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>проанализирована в популяции FAS, и результаты будут представлены для каждого уровня дозы в каждой группе. Распределение OS будет оценено с помощью способа Каплана-Мейера.</p> <p>Группы 1 и 2. Кривые зависимости время-активность (ТАС) [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Кривые зависимости время-активность (ТАС), описывающие процентную долю (%) активности введенного средства в зависимости от времени в крови, органах и опухолевых поражениях</p> <p>Группы 1 и 2. Поглощенные дозы излучения [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Поглощенные дозы излучения [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE в органах и опухолевых поражениях будут обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Концентрация [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Образцы крови для измерения радиоактивности будут взяты до начала инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE, в конце инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE, затем через 2 ч, 6 ч, 24 ч, 48 ч и 168 ч после окончания инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE для участников, проходящих дозиметрию. Образцы крови будут помещены в гепаринизированные пробирки. Измерения радиоактивности в крови будут проводиться на месте в учреждении с помощью гамма-счетчика.</p> <p>Группы 1 и 2. Наблюдаемая максимальная концентрация в плазме крови (С_{max}) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения C_{max} будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Время регистрации максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства (T_{max}) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг).</p> <p>Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения T_{max} будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Площадь под кривой концентрация-время от нулевого значения времени до значения времени последней регистрации количественно определяемой концентрации (AUC_{last}) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE в сыворотке крови [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы,</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг).</p> <p>Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения AUClast будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Площадь под кривой концентрация-время от нулевого значения времени (до введения дозы), экстраполированная на бесконечное время (AUCinf) для [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>момент изготовления (МБк/мкг) . Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения AUCinf будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Общий системный клиренс при внутривенном введении (CL) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)] .</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг) . Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения CL будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Объем распределения в течение конечной фазы после внутривенной элиминации (Vz) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)]. Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения V_z будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Конечный период полувыведения ($T^{1/2}$) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)]. Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Показатели периодов полувыведения будут перечислены и обобщены</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>с помощью описательной статистики.</p> <p>Группы 1 и 2. Константа скорости распада в конечной фазе (λ_z) [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 5 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 5 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 5 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 5 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Константы скорости распада в конечной фазе будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Кривые зависимости время-активность (ТАС) [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Кривые зависимости время-активность (ТАС), описывающие процентную долю (%) активности</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>введенного средства в зависимости от времени в крови, органах и опухолевых поражениях</p> <p>Группа 3. Поглощенные дозы излучения [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Поглощенные дозы излучения [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE в органах и опухолевых поражениях будут обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Концентрация [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Образцы крови для измерения радиоактивности будут взяты до начала инфузии [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE, в конце инфузии [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE, затем через 2 ч, 6 ч, 24 ч, 48 ч и 168 ч после окончания инфузии [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE для участников, проходящих дозиметрию. Образцы крови будут помещены в гепаринизированные пробирки. Измерения радиоактивности в крови будут проводиться на месте в учреждении с помощью</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>гамма-счетчика.</p> <p>Группа 3. Наблюдаемая максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг).</p> <p>Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения C_{max} будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Время регистрации максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства (T_{max}) [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность.</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | <p>Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения T_{max} будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Площадь под кривой концентрация-время от нулевого значения времени до значения времени последней регистрации количественно определяемой концентрации (AUClast) [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE в сыворотке крови [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения AUClast будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>Группа 3. Площадь под кривой концентрация-время от нулевого значения времени (до введения дозы), экстраполированная на бесконечное время (AUCinf) для [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения AUCinf будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Общий системный клиренс при внутривенном введении (CL) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| | <p>и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения CL будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Объем распределения в течение конечной фазы после внутривенной элиминации (V_z) [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)]. Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Значения V_z будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Конечный период полувыведения ($T^{1/2}$) [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)]. Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на момент изготовления (МБк/мкг). Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Показатели периодов полувыведения будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Группа 3. Константа скорости распада в конечной фазе (λ_z) [^{177}Lu]Lu-DOТА-TATE [период времени: неделя 4 день 1 (до введения дозы, до окончания инфузии, через 2 часа после введения дозы, через 6 часов после введения дозы), неделя 4 день 2 (через 24 часа после введения дозы), неделя 4 день 3 (через 48 часов после введения дозы), неделя 4 день 8 (через 168 часов после введения дозы)].</p> <p>Будут взяты образцы цельной венозной крови и проанализированы на радиоактивность. Единицы концентрации из расчета радиоактивности, будут конвертированы в единицы концентрации из расчета массы с применением удельной активности дозы на</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>момент изготовления (МБк/мкг) .</p> <p>Фармакокинетические показатели будут определяться на основе концентраций из расчета массы. Константы скорости распада в конечной фазе будут перечислены и обобщены с помощью описательной статистики.</p> <p>Количественное определение [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, выделенного из организма с мочой [период времени: от начала инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE до первой планарной визуализации всего тела] .</p> <p>Вся выделенная моча с начала инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE до первой планарной визуализации всего тела будет собрана, ее объем измерен, а концентрация радиоактивности определена в киловеккерелях на миллилитр (кВк/мл) для расчета общей радиоактивности, выделенной из организма с начала инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE до момента первого сканирования. Если моча не выделяется с момента начала инфузии [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE до первой планарной визуализации всего тела, дозиметрия мочи не требуется.</p> |
|--|---|

Исследование для каждого участника состоит из периода скрининга, периода лечения и 12-месячного периода последующего наблюдения.

Соответствующие критериям участники с недавно диагностированной глиобластомой будут распределены в группу 1 или группу 2 в зависимости от статуса метилирования промотора MGMT.

Группа 1. Участники с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным промотором O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), подвергавшиеся лечению с помощью [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE в комбинации с сопутствующей радиотерапией и темозоломидом, а затем [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE и темозоломидом в рамках поддерживающей терапии.

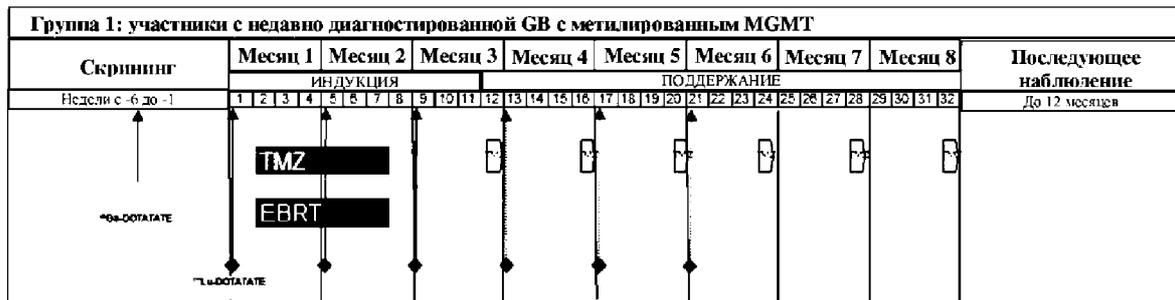
Группа 2. Участники с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным промотором MGMT, подвергнутые лечению $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ в комбинации с радиотерапией, а затем $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ отдельно.

Соответствующие критериям участники с рецидивирующей глиобластомой будут распределены в группу 3 и будут получать $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ как отдельное средство лечения.

| Группы | Назначенные вмешательства |
|---|--|
| <p>Экспериментальные: группа 1 - недавно диагностированная глиобластома (метилированный MGMT).</p> <p>Участники с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным MGMT будут получать $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ каждые 4 недели +/- 2 дня, начиная за 7-10 дней до начала применения радиотерапии (RT) и темозоломида (ТЕМОЗОЛОМИД).</p> | <p>Лекарственное средство: $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$.</p> <p>Раствор радиофармацевтического средства для инфузии (7,4 ГБк на флакон).</p> <p>Лекарственное средство: $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOТА-TATE}$.</p> <p>Набор для получения радиофармацевтического средства (40 мкг в наборе).</p> <p>Прочее: лучший поддерживающий уход.</p> <p>Лучшая поддерживающая терапия/лучшее стандартное средство лечения, определенные местным исследователем.</p> |
| <p>Экспериментальные: группа 2 - недавно диагностированная глиобластома (неметилированный MGMT).</p> <p>Участники с недавно диагностированной глиобластомой с неметилированным MGMT будут получать $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ каждые 4 недели +/- 2 дня для первых 3 доз (за 7-10 дней до начала радиотерапии (RT) и в неделю 4 и</p> | <p>Лекарственное средство: $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$.</p> <p>Раствор радиофармацевтического средства для инфузии (7,4 ГБк на флакон).</p> <p>Лекарственное средство: $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOТА-TATE}$.</p> <p>Набор для получения</p> |

| | |
|--|---|
| <p>неделю 8 после радиотерапии (RT)) и каждые 3 недели +/- 2 дня для последующих доз.</p> | <p>радиофармацевтического средства (40 мкг в наборе). Прочее: лучший поддерживающий уход. Лучшая поддерживающая терапия/лучшее стандартное средство лечения, определенные местным исследователем.</p> |
| <p>Экспериментальные: группа 3 – рецидивирующая глиобластома. Участники с рецидивирующей глиобластомой будут получать [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 3 недели +/- 2 дня</p> | <p>Лекарственное средство: [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Раствор радиофармацевтического средства для инфузии (7,4 ГБк на флакон). Лекарственное средство: [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE. Набор для получения радиофармацевтического средства (40 мкг в наборе).</p> |

Планы клинических исследований для трех групп представлены ниже.



■ Одновременно TMZ 75 мг/м²/сутки р. о. до последнего дня EBRT

■ EBRT 2 Гр/сутки 5 дней в неделю, 6 недель

▭ Поддержание TMZ р. о., 150 мг/м²/сутки в течение цикла 1, затем 200 мг/м²/сутки, D 1-5, всего 6 циклов (каждые 28 дней)

◆ [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, уровень дозы 0: 150 мКи, вводимые каждые 4 недели при 3 предварительных уровнях дозы

• Уровень дозы +2: 250 мКи • Уровень дозы +1: 200 мКи • Уровень дозы -1: 100 мКи

▶ TBD, 4-ое, 5-ое и 6-ое введение можно применять в зависимости от уровня дозы

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE, по меньшей мере 14 дней после хирургического вмешательства

| Группа 2: участники с недавно диагностированной GB без метилированного MGMT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|---|---|---|---------|---|---|---|---------|----|----|----|-------------|----|----|----|---------|----|----|----|------------------------|
| Скрининг | Месяц 1 | | | | Месяц 2 | | | | Месяц 3 | | | | Месяц 4 | | | | Месяц 5 | | | | Последующее наблюдение |
| | ИНДУКЦИЯ | | | | | | | | | | | | ПОДДЕРЖАНИЕ | | | | | | | | |
| Недели с -6 до -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | До 12 месяцев |
| ↑ [⁶⁸ Ga]DOTA-TATE | ■ EBRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ↓ [¹⁷⁷ Lu]DOTA-TATE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

■ EBRT 2 Гр/сутки 5 дней в неделю, 6 недель

- ◆ [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, уровень дозы 0: 150 мКи, вводимые каждые 4 недели в индукционном периоде (D1, D29 и 57) и каждые 3 недели в поддерживающем периоде при 3 предварительных уровнях дозы

- Уровень дозы +2: 250 мКи • Уровень дозы +1: 200 мКи • Уровень дозы -1: 100 мКи
- TBD, 4-ое, 5-ое и 6-ое введение можно применять в зависимости от уровня дозы



[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE, по меньшей мере 14 дней после хирургического вмешательства

| Группа 3: участники с рецидивирующей GB | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|---|---|---|---------|---|---|---|---------|----|----|----|---------|----|----|----|------------------------|
| Скрининг | Месяц 1 | | | | Месяц 2 | | | | Месяц 3 | | | | Месяц 4 | | | | Последующее наблюдение |
| | ИНДУКЦИЯ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Недели с -4 до 1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | До 12 месяцев |
| ↑ [⁶⁸ Ga]DOTA-TATE | ↓ [¹⁷⁷ Lu]DOTA-TATE | | | | | | | | | | | | | | | | |

- ◆ [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, уровень дозы 0: 150 мКи, вводимые каждые 3 недели при 3 предварительных уровнях дозы



- Уровень дозы +2: 250 мКи • Уровень дозы +1: 200 мКи • Уровень дозы -1: 100 мКи
- TBD, 4-ое, 5-ое и 6-ое введение можно применять в зависимости от уровня дозы

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения глиобластомы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества радиофармацевтического соединения в комбинации со стадией облучения субъекта эффективной дозой ионизирующих излучений.

2. Способ по п. 1, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой соединение формулы:

M-C-S-P, где

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное хелатировать указанный радионуклид;

S представляет собой необязательный спейсер, ковалентно связанный между C и P;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно связанный с C либо непосредственно, либо опосредованно через S.

3. Способ по п. 1, где M выбран из ^{90}Y , ^{131}I , ^{121}Sn , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{59}Fe , ^{89}Sr , ^{198}Au , ^{203}Hg , ^{212}Pb , ^{165}Dy , ^{103}Ru , ^{149}Tb , ^{161}Tb , ^{213}Bi , ^{166}Ho , ^{165}Er , ^{169}Er , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{227}Ac , ^{227}Th , ^{211}At , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{161}Tb , ^{175}Yb , ^{105}Rh , ^{166}Dy , ^{199}Au , ^{44}Sc , ^{149}Pm , ^{151}Pm , ^{142}Pr , ^{143}Pr , ^{76}As , ^{111}Ag и ^{47}Sc , предпочтительно представляет собой ^{177}Lu .

4. Способ по п. 1, где C выбран из хелатирующего средства DOTA (тетраксетан), тризоксетана, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODOGA, NODASA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA, NOTA или DTPA и более предпочтительно представляет собой хелатирующее средство DOTA.

5. Способ по п. 1, где P выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

6. Способ по п. 1, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), сатореотида тетраксетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляет собой DOTA-TATE.

7. Способ по п. 1, где радиофармацевтическое соединение представляет собой $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TOC}$ (^{177}Lu -эдотреотид) или $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ (^{177}Lu -оксодотреотид), более предпочтительно

[¹⁷⁷Lu]Lu-DOТА-TATE (¹⁷⁷Lu-оксодотреотид).

8. Способ по п. 1, при этом указанный способ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида.

9. Способ по п. 1, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время индукционной фазы в дозе от 50 до 100 мг/м²/сутки, предпочтительно около 75 мг/м²/сутки каждый день в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно 6 недель.

10. Способ по п. 1, где применение как облучения, так и алкилирующего средства, предпочтительно темозоломида, начинают в один и тот же день.

11. Способ по п. 1, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят одновременно с облучением без перерыва.

12. Способ по п. 1, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, ежедневно вводят в первой дозе при одновременном введении с радиотерапией, например, в течение периода 6 недель, и во второй дозе во время поддерживающей фазы после одновременного введения с радиотерапией, например, в течение периода не более 24 недель, где указанная вторая доза в по меньшей мере два раза превышает первую дозу.

13. Способ по п. 1, где указанное алкилирующее средство, предпочтительно темозоломид, вводят во время поддерживающей фазы в дозе от 50 до 400 мг/м²/сутки, предпочтительно от 75 до 300 мг/м²/сутки, более предпочтительно от 150 до 200 мг/м²/сутки каждый день в течение 5 последовательных дней с последующим 2 днями перерыва каждые 28 дней в течение периода от 20 до 28 недель, предпочтительно 24 недель.

14. Способ по п. 1, где указанный субъект был выбран из субъекта с положительным статусом в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

15. Способ по п. 1, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе в диапазоне от 0,925 ГБк (25 мКи) до 29,6 ГБк (800 мКи), предпочтительно от 1,48 ГБк (40 мКи) до 18,5 ГБк (500 мКи), предпочтительно от 1,85 ГБк (50 мКи) до 14,8 ГБк (400 мКи), более предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще более предпочтительно около 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

16. Способ по п. 1, где указанное радиофармацевтическое

соединение вводят от 1 до 8 раз на курс лечения во время индукционной фазы, предпочтительно от 2 до 7 на курс лечения, более предпочтительно от 4 до 6 раз на курс лечения.

17. Способ по п. 1, где введение указанного радиофармацевтического соединения предусматривает интервал лечения, составляющий 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 или 4 недели, более предпочтительно каждые 3 недели.

18. Способ по п. 1, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят за 1-20 дней, предпочтительно за 3-15 дней, более предпочтительно за 7-10 дней до начала облучения.

19. Способ по п. 1, где индукцию указанного облучения проводят в дозе от 1 Гр до 4 Гр/сутки, предпочтительно около 2 Гр/сутки в течение периода от 3 до 7 дней, предпочтительно около 5 дней в неделю в течение периода от 4 до 8 недель, предпочтительно 6 недель.

20. Способ по п. 1, где указанное облучение проводят в течение 5 последовательных дней с последующими 2 днями перерыва в течение 6 последовательных недель.

21. Способ по п. 1, где указанное облучение представляет собой облучение всего головного мозга.

22. Способ по п. 1, где указанный субъект был выбран для лечения с помощью визуализации SPECT/СТ, или PET/СТ, или SPECT/MRI, PET/MRI с применением того же радиофармацевтического соединения, что определено для лечения, но с радиометаллом, подходящим для визуализации, вместо ^{177}Lu , предпочтительно ^{68}Ga , ^{67}Ga или ^{64}Cu , более предпочтительно ^{68}Ga , путем оценки поглощения указанного радиофармацевтического соединения, подходящего для визуализации, у указанного субъекта.

23. Способ по п. 1, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, или он страдает от рецидивирующей глиобластомы.

24. Способ по п. 23, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет положительный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и алкилирующим средством, предпочтительно темозоломидом, где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят

предпочтительно за 7-10 дней до начала облучения.

25. Способ по п. 23, где у указанного субъекта недавно диагностирована глиобластома, и он имеет отрицательный статус в отношении метилированного промотора O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят указанному субъекту в комбинации с радиотерапией и при этом не в комбинации с другим химиотерапевтическим средством, таким как темозоломид; и где интервал лечения между двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения составляет для первых двух интервалов 4 недели и для третьего и всех последующих интервалов 3 недели; где первую дозу указанного радиофармацевтического соединения вводят предпочтительно за 7-10 дней до начала радиотерапии.

По доверенности