

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491214** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.07.02**

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

(22) Дата подачи заявки  
**2022.11.10**

---

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ**

---

(31) **63/278,621**

(32) **2021.11.12**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/060840**

(87) **WO 2023/084445 2023.05.19**

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

(72) Изобретатель:  
**Аймоне Паола Даниела (СН), Кикко  
Даниела (ИТ), Фолитар Илья (СН),  
Мариани Маурицио Ф. (ИТ)**

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

---

(57) Изобретение относится к способам лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у субъекта, нуждающегося в этом, при котором терапевтически эффективное количество радиофармацевтического соединения, содержащего связывающийся с SSTR фрагмент, в частности  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTATE}$ , вводят указанному субъекту в сочетании с химиотерапевтическими средствами, такими как карбоплатин, и, необязательно, с иммуноонкологическим (I/O) средством, таким как тислелизумаб.

**A1**

**202491214**

**202491214**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580861EA/022

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ ОБЛАСТЬ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способам лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ) у субъекта, нуждающегося в этом, при котором терапевтически эффективное количество радиофармацевтического соединения, содержащего связывающий SSTR фрагмент, вводят указанному субъекту в сочетании с химиотерапевтическим средством и, необязательно, иммуноонкологическим (И/О) средством.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате XML и в полном объеме включен в данный документ путем ссылки. Копия XML, созданная 7 ноября 2022 г., называется PAT059204\_SL.xml.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак легких является наиболее распространенной причиной смерти от рака, на которую приходится 1,80 миллиона смертей во всем мире в 2020 г. (Информационный бюллетень ВОЗ по раку за 2021г.), в то время как случаи диагностики и смерти от рака легких год от года продолжают расти (Bade BC, Dela Cruz CS Lung Cancer 2020: Clin Chest Med; 41:1-24). Мелкоклеточный рак легких (МРЛ) является наиболее смертоносным и агрессивным подтипом рака легких, представляющим около 10-15% всех видов рака легких с предполагаемой средней выживаемостью 18-23 месяцев для пациентов с локализованной стадией МРЛ (ЛС-МРЛ) и 8-10 месяцев для пациентов с запущенной стадией МРЛ (ЗС-МРЛ) (C.S. Dela Cruz, L.T. Tanoue, L.T. Tanoue, R.A. Matthay (2011) Clin Chest Med; 32:605-44, C. Dayen, D. Debievre, O. Molinier и др. (2017) New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: an analysis of 968 cases. J Thorac Dis; 9(12):5101-11).

Рецепторы соматостатина (SSTR) экспрессируются у 30-50% пациентов с МРЛ, о чем свидетельствуют иммуногистохимия и [<sup>68</sup>Ga]GA-DOТА-TATE ПЭТ/КТ (C. Lara, H. Henscheid, V. Wild и др. (2016) Oncotarget; 7(15):20033-40, J. M. Lehman, M.D. Hoeksema, J. Staub и др. (2019) Int J Cancer; 144:1104-14). Было показано, что сигнализация рецептора соматостатина 2 способствует росту и выживанию при МРЛ, а высокая экспрессия SSTR-2 коррелирует с худшей выживаемостью пациента (J. M. Lehman, M.D. Hoeksema, J. Staub и др. (2019) Int J Cancer; 144:1104-14).

Известно, что МРЛ является радиочувствительной опухолью, подходящей для внешней торакальной лучевой терапии, которая в основном используется в качестве совместной химиорадиотерапии у пациентов с ЛС-МРЛ. В случае ЗС-МРЛ лучевую терапию можно использовать для контроля симптомов.

В настоящее время стандартным методом первой линии лечения пациентов с ЗС-МРЛ является системная химиотерапия на основе платины (цисплатин или карбоплатин с

этопозидом - ингибитором топоизомеразы II) в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (атезолизумаб или дурвалумаб) (NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer Version 3,2021; A.M.C. Dingemans, M. Fruh, A. Ardizzoni и др. (2021) 32(7):839-53).

В клинических условиях гипотеза о том, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа действуют синергетически в сочетании с [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, была оценена в исследовании фазы I у 9 пациентов с прогрессирующей рефрактерной ЗС-МРЛ или непрогрессирующей ЗС-МРЛ после химиотерапии первой линии на основе платины, или легочных NET I-II степени (C. Kim, S.V. Liu, D.S. Subramaniam и др. (2020) J Immunother Cancer; 8:e000980).

Аналогично синергетическому эффекту сочетания ПРРТ (пептид-рецепторной радионуклидной терапии) с иммуноонкологическим (I/O) лечением при некоторых видах рака (о которых также сообщается в WO2016/207732 и WO2020021465), комбинация ПРРТ с карбоплатином/этопозидом была оценена и показала значительно более длительную выживаемость по сравнению с только ПРРТ или химиотерапией в доклинических условиях (J. Lewin, C. Cullinane, T. Akhurst и др. (2015) Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:25-32). Эти доклинические результаты были перенесены и применены в клинической практике у пациентов с метастатическим рецидивирующим мелкоклеточным раком внелегочного происхождения с высокой экспрессией SSTR2, которые получали ПРРТ плюс этопозид (без карбоплатина из-за функции почек). Пациент испытывал полный метаболический ответ в течение 4 месяцев и клиническое улучшение. Лечение хорошо переносилось, кроме легкой усталости, тошноты, анемии 2 степени и тромбоцитопении 3 степени. У пациента наблюдалось прогрессирование заболевания после 4,5 месяцев от начала лечения (J. Lewin, C. Cullinane, T. Akhurst и др. (2015) Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:25-32).

Следовательно, несмотря на некоторый прогресс, существующие ограничения терапевтических возможностей в лечении МРЛ по-прежнему не устранены, при определенных ЗС-МРЛ, и общий прогноз пациентов с ЗС-МРЛ остается очень плохим.

В настоящем раскрытии предложены новые терапевтические варианты лечения МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, в частности, на основе комбинации радионуклидной (например, <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE) SSTR-пептид нацеленной терапии с химиотерапией (например, карбоплатином и этопозидом) и ингибитором контрольных точек иммунного ответа (например, тислелизумабом) у пациентов с SSTR-положительным МРЛ, в частности ЗС-МРЛ.

## **ПОДПИСИ К ФИГУРАМ**

Фигура 1 : План клинического исследования

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **Конкретные варианты осуществления**

1. Радиофармацевтическое соединение для применения в лечении мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности, запущенной стадии мелкоклеточного рака легких (ЗС-МРЛ), у человека, нуждающегося в этом, где терапевтически эффективное количество

радиофармацевтического соединения, содержащего молекулу, связывающуюся с рецептором соматостатина, вводят указанному субъекту в комбинации, предпочтительно одновременно, с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких химиотерапевтических средств.

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 к комплексообразованию с указанным радионуклидом;

S представляет собой необязательный спейсер между C и P, ковалентно присоединенный к ним;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно присоединенный к C прямо или косвенно через S.

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

4. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 2 или 3, где C выбирают из хелатирующего средства DOTA (тетракетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительное хелатирующее средство представляет собой DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA, и более предпочтительным хелатирующим средством является DOTA.

5. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где P выбирают из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно выбирать из октреотида и октреотата.

6. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где радиофармацевтическое соединение выбирают из DOTA-OC, DOTA-TOC (эidotреотида), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотида), сатореотида тетракетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбирать из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительным является DOTA-TATE.

7. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где радиофармацевтическое соединение представляет собой  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TOC ( $^{177}\text{Lu}$ -эidotреотид) или  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), более предпочтительным является  $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид).

8. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности, для лечения ЗС-МРЛ.

9. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где указанному субъекту диагноз МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, поставлен впервые.

10. Радиофармацевтическое соединение для согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где указанного субъекта выбирают для лечения путем получения изображения с помощью ОФЭКТ/КТ, или ПЭТ/КТ, или ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/МРТ с использованием того же органического соединения, которое применяют для радиофармацевтического лечения, но с радиоактивным металлом, подходящим для получения изображения, предпочтительно с  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  или  $^{64}\text{Cu}$ , более предпочтительно - с  $^{68}\text{Ga}$ .

11. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где у указанного субъекта выявлен положительный результат в отношении SSTR, который получен сканированием с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) по меньшей мере в одном целевом или нецелевом поражении, предпочтительно с помощью получения изображения [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOТА-TATE ПЭТ.

12. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств включают карбоплатин (предпочтительно карбоплатин в области AUC 5 в день 1 каждого 3-недельного цикла) и этопозид (предпочтительно вводимый в суточной дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2 и 3 каждого 3-недельного цикла).

13. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят 1-8 раз, предпочтительно - 2-7 раз, например, 4-6 раз, при этом между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения есть интервал лечения.

14. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где каждое введение указанного радиофармацевтического соединения включает интервал лечения продолжительностью 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 6 недель.

15. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического

соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе.

16. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 15, дополнительно включающего поддерживающий период после индукционного периода, включающий 1-4 введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно каждые 3 недели.

17. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-16, включающего совместное, предпочтительно одновременное, введение терапевтически эффективного количества еще одного или двух иммуноонкологических (I-O) терапевтических средств, предпочтительно выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1 или ингибиторов CTLA4, ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3, ингибиторов TIGIT, антагонистов GITR, ингибиторов TGF- $\beta$ , комплексов IL15/IL15RA, комплексов CD40/CD40L, ингибиторов OX40, комплексов 4-1BB/CD137, ингибиторов ICOS, ингибиторов CD47, ингибиторов VISTA, ингибиторов GD-2 и ингибиторов B7/H3, цитокинов (например, интерферона, интерлейкина), клеточной иммунотерапии и противораковых вакцин, более предпочтительно они представляют собой ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1 или ингибиторы CTLA4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы, используемые в данном документе, представляют собой антитела.

18. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 17, где

(i) указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) упомянутое иммуноонкологическое средство вводят совместно, предпочтительно одновременно, с указанным химиотерапевтическим средством на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения химиотерапевтического средства и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

19. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 18, которое дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(i) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения каждые 3 недели и

(ii) от 1 до 4 введений указанного иммуноонкологического средства каждые 3 недели.

20. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из

вариантов осуществления 17-19, где указанные ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4 выбраны из группы, состоящей из антител к PD1, к PD-L1 или к CTLA-4, например, из группы, состоящей из ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), ипилимумаба, PDR001/спартализумаба (Novartis), китруды/пембролизумаба/МК-3475/ламбролизумаба (Merk & Co), пидилизумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолизумаба/MPDL3280A/Тецентрика/RG7446 (Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплимаба (Regeneron), TSR-042/достарлимаба/достарлимаба-gxly (Tesarо), PF-06801591/сананлимаба (Pfizer), BGB-A317/тислелизумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелизумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

21. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 20, где указанный ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA-4 представляет собой тислелизумаб, и его предпочтительно вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 500 мг, более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 400 мг, еще более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 300 мг, еще более предпочтительно - либо примерно 200 мг, либо примерно 300 мг, еще более предпочтительно - 200 мг

22. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности, лечение ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности для лечения ЗС-МРЛ, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, указанное одно или несколько химиотерапевтических средств представляет собой карбоплатин и этопозид, и указанное применение дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества тислелизумаба совместно, предпочтительно одновременно, с введением [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

23. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 22, где

(i) указанный карбоплатин и этопозид вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, предпочтительно первое введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять на 1-ой неделе после первого введения карбоплатина и/или этопозидов, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) тислелизумаб вводят совместно, предпочтительно одновременно, с карбоплатином и этопозидом на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения карбоплатина и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

24. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно варианту осуществления 23, где указанное применение дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(i) от 1 до 4 введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 3 недели и

(ii) от 1 до 4 введений препарата тислелизумаб каждые 3 недели.

25. Радиофармацевтическое соединение для применения согласно вариантам осуществления 1-24, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе (т.е. суточной дозе, дозе для каждого введения, некумулятивной 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 - примерно 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

26. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности запущенной стадии мелкоклеточного рака легких (ЗС-МРЛ), у нуждающегося в этом человека, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества радиофармацевтического соединения, содержащего молекулу, связывающуюся с рецептором соматостатина, совместно, предпочтительно одновременно, с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких химиотерапевтических средств.

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 к комплексообразованию с указанным радионуклидом;

S представляет собой необязательный спейсер между C и P, ковалентно присоединенный к ним;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно присоединенный к C прямо или косвенно через S.

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

29. Способ согласно варианту осуществления 27 или 28, где C выбирают из хелатирующего средства DOTA (тетракетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DOZA, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительное хелатирующее средство представляет собой DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA, и более предпочтительным хелатирующим средством является DOTA.

30. Способ любого из вариантов осуществления 26-29, где P выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

31. Способ любого из вариантов осуществления 26-30, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотида), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотида), сатореотида тетракетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительным является DOTA-TATE.

32. Способ любого из вариантов осуществления 26-31, где радиофармацевтическое соединение представляет собой [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TOC ( $^{177}\text{Lu}$ -эдотреотид) или [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), более предпочтительно - [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид).

33. Способ любого из вариантов осуществления 26-32, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности, для лечения ЗС-МРЛ.

34. Способ любого из вариантов осуществления 26-33, где указанному субъекту диагноз МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, поставлен впервые.

35. Способ любого из вариантов осуществления 26-34, где указанного субъекта выбирают для лечения путем получения изображения с помощью ОФЭКТ/КТ, или ПЭТ/КТ, или ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/МРТ с использованием того же органического соединения, которое применяют для радиофармацевтического лечения, но с радиоактивным металлом, подходящим для получения изображения, предпочтительно с  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  или  $^{64}\text{Cu}$ , более предпочтительно - с  $^{68}\text{Ga}$ .

36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-35, где у указанного субъекта выявлен положительный результат в отношении SSTR, который получен сканированием с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по меньшей мере в одном целевом или нецелевом поражении, предпочтительно с помощью получения изображения [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE ПЭТ.

37. Способ любого из вариантов осуществления 26-36, где указанный один или несколько химиотерапевтических средств включают карбоплатин и этопозид.

38. Способ любого из вариантов осуществления 26-37, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят 1-8 раз, предпочтительно - 2-7 раз, например, 4-6 раз, при этом между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения есть интервал лечения.

39. Способ любого из вариантов осуществления 26-38, где каждое введение указанного радиофармацевтического соединения включает интервал лечения продолжительностью 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 6 недель.

40. Способ любого из вариантов осуществления 26-39, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения

химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе.

41. Способ варианта осуществления 40, дополнительно включающий поддерживающий период после индукционного периода, включающий 1-4 введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно каждые 3 недели.

42. Способ любого из вариантов осуществления 26-41, включающий совместное, предпочтительно одновременное, введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких иммуноонкологических (I-O) терапевтических средств, предпочтительно выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов CTLA4, ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3, ингибиторов TIGIT, антагонистов GITR, ингибиторов TGF- $\beta$ , комплексов IL15/IL15RA, комплексов CD40/CD40L, ингибиторов OX40, комплексов 4-1BB/CD137, ингибиторов ICOS, ингибиторов CD47, ингибиторов VISTA, ингибиторов GD-2, ингибиторов B7/H3, цитокинов (например, интерферона, интерлейкина), клеточной иммунотерапии и противораковых вакцин, более предпочтительно они представляют собой ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы, используемые в данном документе, представляют собой антитела.

43. Способ согласно варианту осуществления 42, где

(i) указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) упомянутое иммуноонкологическое средство вводят совместно, предпочтительно одновременно, с указанным химиотерапевтическим средством на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения химиотерапевтического средства и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

44. Способ варианта осуществления 43, дополнительно включающий поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(iii) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения каждые 3 недели и

(iv) от 1 до 4 введений указанного иммуноонкологического средства каждые 3 недели.

45. Способ любого из вариантов осуществления 42-44, где указанные ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4 выбраны из группы, состоящей из антител к PD1, к PD-L1 или к CTLA-4, например, из группы, состоящей из ниволумаба (Bristol-Myers Squibb),

ипилимумаба, PDR001/спартализумаба (Novartis), китруды/пембролизумаба/МК-3475/ламбролизумаба (Merk & Co), пидилизумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолизумаба/MPDL3280A/Тецентрика/RG7446 (Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплимаба (Regeneron), TSR-042/достарлимаба/достарлимаба-gxly (Tesarо), PF-06801591/сананлимаба (Pfizer), BGB-A317/тислелизумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелизумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

46. Способ варианта осуществления 45, где указанный ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA-4 представляет собой тислелизумаб, и его предпочтительно вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 500 мг, более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 400 мг, еще более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 300 мг, еще более предпочтительно - либо примерно 200 мг, либо примерно 300 мг, еще более предпочтительно - 200 мг

47. Способ любого из вариантов осуществления 26-46, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности, лечение ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности для лечения ЗС-МРЛ, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, указанное одно или несколько химиотерапевтических средств представляет собой карбоплатин (предпочтительно карбоплатин в области AUC 5 в день 1 каждого 3-недельного цикла) и этопозид (предпочтительно вводимый в суточной дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2 и 3 каждого 3-недельного цикла), и указанное применение дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества тислелизумаба совместно, предпочтительно одновременно, с введением [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

48. Способ согласно варианту осуществления 47, где

(i) указанный карбоплатин и этопозид вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, предпочтительно первое введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять на 1-ой неделе после первого введения карбоплатина и/или этопозидов, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) тислелизумаб вводят совместно, предпочтительно одновременно, с карбоплатином и этопозидом на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения карбоплатина и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

49. Способ варианта осуществления 48, который дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(iii) от 1 до 4 введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 3 недели и

(iv) от 1 до 4 введений препарата тислелизумаб каждые 3 недели.

50. Способ по любому из вариантов осуществления 26-49, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе (т.е. суточной дозе, дозе для каждого

введения, некумулятивной 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 - примерно 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

51. Применение радиофармацевтического соединения для изготовления лекарственного препарата для лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности, запущенной стадии мелкоклеточного рака легких (ЗС-МРЛ), у человека, нуждающегося в этом, где терапевтически эффективное количество радиофармацевтического соединения, содержащего молекулу, связывающуюся с рецептором соматостатина, вводят указанному субъекту совместно, предпочтительно одновременно, с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких химиотерапевтических средств.

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

M-C-S-P, где:

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное к комплексообразованию с указанным радионуклидом;

S представляет собой необязательный спейсер между C и P, ковалентно присоединенный к ним;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно присоединенный к C прямо или косвенно через S.

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

54. Применение согласно варианту осуществления 52 или 53, где C выбирают из хелатирующего средства DOTA (тетракетан), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительное хелатирующее средство представляет собой DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA, и более предпочтительным хелатирующим средством является DOTA.

55. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-54, где P выбран из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

56. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-55, где радиофармацевтическое соединение выбрано из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдопреотида), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотида), сатореотида тетракетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более

предпочтительным является DOTA-TATE.

57. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-56, где радиофармацевтическое соединение представляет собой [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-ТОС ( $^{177}\text{Lu}$ -эдотреотид) или [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), более предпочтительно [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид).

58. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-57, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности, для лечения ЗС-МРЛ.

59. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-58, где указанному субъекту диагноз МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, поставлен впервые.

60. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-59, где указанного субъекта выбирают для лечения путем получения изображения с помощью ОФЭКТ/КТ, или ПЭТ/КТ, или ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/МРТ с использованием того же органического соединения, которое применяют для радиофармацевтического лечения, но с радиоактивным металлом, подходящим для получения изображения, предпочтительно с  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  или  $^{64}\text{Cu}$ , более предпочтительно - с  $^{68}\text{Ga}$ .

61. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-60, где у указанного субъекта выявлен положительный результат в отношении SSTR, который получен сканированием с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по меньшей мере в одном целевом или нецелевом поражении, предпочтительно с помощью получения изображения [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOТА-TATE ПЭТ.

62. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-61, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств включают карбоплатин (предпочтительно карбоплатин в области AUC 5 в день 1 каждого 3-недельного цикла) и этопозид (предпочтительно вводимый в суточной дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в дни 1, 2 и 3 каждого 3-недельного цикла).

63. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-62, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят 1-8 раз, предпочтительно - 2-7 раз, например, 4-6 раз, при этом между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения есть интервал лечения.

64. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-63, где каждое введение указанного радиофармацевтического соединения включает интервал лечения продолжительностью 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 6 недель.

65. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-64, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения

химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе.

66. Применение согласно варианту осуществления 65, дополнительно включающее поддерживающий период после индукционного периода, включающий 1-4 введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно каждые 3 недели.

67. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-66, включающее совместное, предпочтительно одновременное, введение терапевтически эффективного количества еще одного или двух иммуноонкологических (I-O) терапевтических средств, предпочтительно выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1 или ингибиторов CTLA4, ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3, ингибиторов TIGIT, антагонистов GITR, ингибиторов TGF- $\beta$ , комплексов IL15/IL15RA, комплексов CD40/CD40L, ингибиторов OX40, комплексов 4-1BB/CD137, ингибиторов ICOS, ингибиторов CD47, ингибиторов VISTA, ингибиторов GD-2 и ингибиторов B7/H3, цитокинов (например, интерферона, интерлейкина), клеточной иммунотерапии и противораковых вакцин, более предпочтительно они представляют собой ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1 или ингибиторы CTLA4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы, используемые в данном документе, представляют собой антитела.

68. Применение согласно варианту осуществления 67, где

(iii) указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(iv) упомянутое иммуноонкологическое средство вводят совместно, предпочтительно одновременно, с указанным химиотерапевтическим средством на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения химиотерапевтического средства и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

69. Применение согласно варианту осуществления 68, которое дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(v) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения каждые 3 недели и

(vi) от 1 до 4 введений указанного иммуноонкологического средства каждые 3 недели.

70. Применение согласно любому из вариантов осуществления 67-69, где указанные ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4 выбраны из группы, состоящей из

антител к PD1, к PD-L1 или к CTLA-4, например, из группы, состоящей из ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), ипилиумаба, PDR001/спарталиумаба (Novartis), китруды/пембролизумаба/МК-3475/ламбролизумаба (Merk & Co), пидилиумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолизумаба/MPDL3280A/Тецентрика/RG7446 (Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплиумаба (Regeneron), TSR-042/достарлиумаба/достарлиумаба-gxly (Tesarо), PF-06801591/сананлиумаба (Pfizer), BGB-A317/тислелиумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелиумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

71. Применение согласно варианту осуществления 70, где указанные ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4 представляет собой тислелиумаб, и его предпочтительно вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 500 мг, более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 400 мг, еще более предпочтительно - от примерно 200 мг до примерно 300 мг, еще более предпочтительно - либо примерно 200 мг, либо примерно 300 мг, еще более предпочтительно - 200 мг

72. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-71, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности, лечение ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности для лечения ЗС-МРЛ, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, указанное одно или несколько химиотерапевтических средств представляет собой карбоплатин и этопозид, и указанное применение дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества тислелиумаба совместно, предпочтительно одновременно, с введением [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE.

73. Применение согласно варианту осуществления 72, где

(iii) указанный карбоплатин и этопозид вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, предпочтительно первое введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять на 1-ой неделе после первого введения карбоплатина и/или этопозид, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE осуществлять между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(iv) тислелиумаб вводят совместно, предпочтительно одновременно, с карбоплатином и этопозидом на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения карбоплатина и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

74. Применение согласно варианту осуществления 73, где указанное применение дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(v) от 1 до 4 введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE каждые 3 недели и

(vi) от 1 до 4 введений препарата тислелиумаб каждые 3 недели.

75. Применение согласно любому из вариантов осуществления 51-74, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе (т.е. суточной дозе, дозе для каждого

введения, некумулятивной 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 - примерно 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к способу лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности, запущенной стадии мелкоклеточного рака легких (ЗС-МРЛ), у человека, нуждающегося в этом, где терапевтически эффективное количество радиофармацевтического соединения, содержащего молекулу, связывающуюся с рецептором соматостатина, вводят указанному субъекту совместно, предпочтительно одновременно, с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких химиотерапевтических средств.

#### 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 связывающего клеточный рецептор органического фрагмента, соединенного с хелатирующим средством», «включающий» и «вмещающий» следует понимать как неограничивающие термины (т. е. означающие «включающий без ограничения»), если не указано иное. Кроме того, всякий раз, когда в варианте осуществления используется термин «содержащий» или другой неограничивающий термин, следует понимать, что один и тот же вариант осуществления может быть заявлен в более узком смысле с использованием промежуточного термина «состоящий по существу из», «по сути состоящий из», «практически состоящий из» или ограничивающего термина «состоящий из».

Термин «примерно» или «прибл.» в данном контексте означает, что следующее значение может изменяться в пределах  $\pm 20\%$ , предпочтительно -  $\pm 10\%$ , более предпочтительно -  $\pm 5\%$ , еще более предпочтительно -  $\pm 2\%$ , еще более предпочтительно -  $\pm 1\%$ .

Если не определено иное, «%» в данном документе используется в значении массовой доли (масс.%), также называемой массовым процентом (% масс./масс.).

«Суммарная концентрация» относится к сумме одной или нескольких индивидуальных концентраций

«Водный раствор» относится к раствору одного или нескольких растворяемых веществ в воде.

Фраза «лечение» и «осуществление лечения» включает профилактику, улучшение или прекращение заболевания, расстройства или его симптома. В частности, применительно к лечению опухоли термин «лечение» может относиться к подавлению

роста опухоли или уменьшению размера опухоли.

В данном контексте «запущенная стадия мелкоклеточного рака легких» (также называемая «ЗС-МРЛ») относится к мелкоклеточному раку легких (МРЛ), который распространился на другие части тела, такие как противоположное легкое, кости, головной мозг или костный мозг.

В соответствии с Международной системой единиц «МБк» представляет собой аббревиатуру единицы радиоактивности “мегабеккерель”.

Используемый в данном документе термин «ПЭТ» означает позитронно-эмиссионную томографию.

Используемый в данном документе термин «SPECT» означает однофотонную эмиссионную компьютерную томографию.

Используемый в данном документе термин «МРТ» означает магнитно-резонансную томографию.

Используемый в данном документе термин «КТ» означает компьютерную томографию.

В данном контексте термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» соединения относятся к количеству соединения, которое вызовет биологическую или медицинскую реакцию у субъекта, например, смягчит симптомы, облегчит состояние, замедлит или задержит прогрессирование заболевания или предотвратит заболевание.

Термины «пациент» и «субъект», которые используются взаимозаменяемо, относятся к человеку, включая, например, субъекта, страдающего онкологическим заболеванием.

«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.

«Комбинированная терапия», «совместное введение», «комбинированное введение» или «одновременное введение» относится к совместному введению по меньшей мере двух терапевтических средств, где первое средство, как правило, радиофармацевтическое соединение, вводят в одно и то же время или отдельно в течение временных интервалов со вторым средством, тому же субъекту, нуждающемуся в этом, когда эти временные интервалы позволяют комбинированным препаратам проявлять

объединенный или синергетический эффект для лечения расстройства, например рака. Это не означает, что терапевтические средства должны вводиться одновременно и/или составлены в рецептуру для совместной доставки, хотя данные способы доставки находятся в пределах объема, описанного в данном документе. Радиофармацевтическое соединение можно вводить одновременно с одним или несколькими дополнительными средствами терапии или терапевтическими средствами, а также до или после них. Термины также предназначены для охвата схем лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения.

Используемый здесь термин «радиофармацевтический» относится к фармацевтическому соединению, которое мечено радионуклидным элементом, обычно металлической природы. Радиофармацевтическое соединение может быть применено в пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ).

В данном контексте термин «ПРРТ» или «пептид-рецепторная радионуклидная терапия» относится к молекулярно-целевой лучевой терапии, включающей системное введение меченого радиоактивным изотопом пептида (например,  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate), который предназначен для нацеливания на рецепторы, сверхэкспрессируемые на опухоли (например, подтип рецептора соматостатина 2) с высокими сродством и специфичностью.

#### Радиофармацевтическое соединение для применения в способах лечения по настоящему изобретению

Радиофармацевтическое соединение для применения в способах лечения по настоящему изобретению представляет собой соединение, связывающее соматостатический рецептор (SSTR), которое содержит радионуклид и которое имеет специфическое сродство связывания с SSTR, например, по меньшей мере, с подтипом 2 рецептора соматостатина (SSTR2).

В конкретных вариантах осуществления указанное радиофармацевтическое соединение для применения, как описано в данном документе, представляет собой соединение формулы

M-C-S-P, где:

M представляет собой радионуклид;

C представляет собой хелатирующее средство, способное к комплексообразованию с указанным радионуклидом;

S представляет собой необязательный спейсер между C и P, ковалентно присоединенный к ним;

P представляет собой пептид, связывающийся с рецептором соматостатина и ковалентно присоединенный к C, например, по его N-терминальному концу, непосредственно или через S.

Такое радиофармацевтическое соединение можно выбирать из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно, чтобы он был выбран из октреотида и октреотата.

В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид M выбирают из

радионуклидного изотопа, подходящего для радиационной медицинской терапии или пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ).

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

В данном контексте термин «хелатирующее средство» относится к органическому фрагменту, содержащему функциональные группы, которые способны образовывать нековалентные связи с радионуклидом и таким образом образовывать стабильный радионуклидный комплекс. Хелатирующим средством в контексте настоящего изобретения может быть 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота (DOTA) (тетраксан), тризоксетан, 1,4,7,10-тетраазациклододекан, 1(глутаровая кислота)-4,7,10-триуксусная кислота (DOTAGA), диэтилентриаминпентауксусная кислота (DTPA), нитрилотриуксусная кислота, (NTA), этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триуксусная кислота (DO3A), триэтилентетрамин ТЕТА, 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота (NOTA), NOTAGA, 1-(1,3-карбоксопропил)-4,7-карбоксиметил-1,4,7-триазациклононан (NODAGA), NODASA, NODAPA и 1,4-бис(карбоксиметил)-6-[бис(карбоксиметил)]амино-6-метилпергидро-1,4-дiazепин (AAZTA, например AAZTA5). Во многих вариантах осуществления раскрытия хелатирующим средством является DOTA.

Такие хелатирующие средства либо непосредственно связаны с пептидом, связывающим рецептором соматостатина, либо соединены через молекулу линкера, предпочтительно связаны напрямую. Соединяющая(-ие) связь(-и) является(-ются) либо ковалентной(-ыми), либо нековалентной(-ыми) связью(-ями) между связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом (и линкером) и хелатирующим средством, предпочтительно связь(-и) является(-ются) ковалентной(-ыми).

В данном контексте термин «пептид, связывающийся с рецептором соматостатина» относится к пептидному фрагменту со специфическим средством связывания с рецептором соматостатина. Такой пептид, связывающийся с рецептором соматостатина, может быть выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

Согласно многим вариантам осуществления способов настоящего раскрытия, пептид, связывающий рецептор соматостатина, связанный с хелатирующим средством, выбран из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдопреотид), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотид), сатореотид тетраксетан, DOTA-LAN И DOTA-VAP. Во многих из этих вариантов осуществления пептидом, связывающимся с рецептором соматостатина, является DOTA-TOC или DOTA-TATE. Во многих таких вариантах осуществления пептид, связывающий рецептор соматостатина, представляет собой DOTA-TATE.

В варианте осуществления радиофармацевтического соединения данного

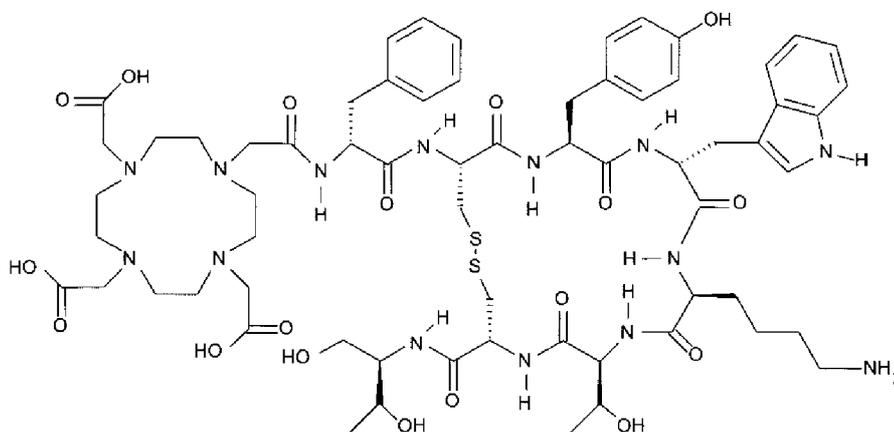
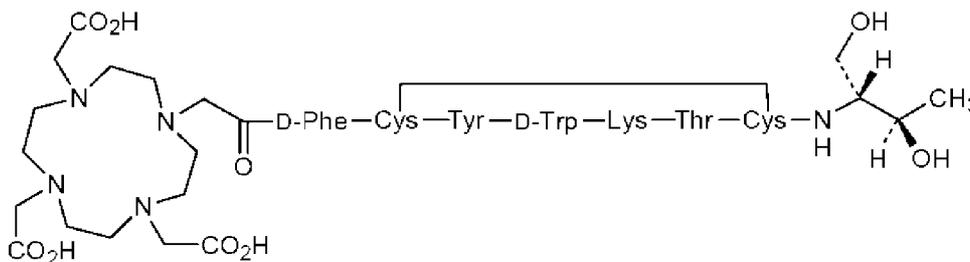
изобретения представляет собой [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-ТОС ( $^{177}\text{Lu}$ -эдотреотид) или [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), более предпочтительно - [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид).

Соответственно, фрагмент, связывающийся с клеточным рецептором, и хелатирующее средство вместе могут образовывать следующие молекулы:

DOTA-OC: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>]октреотид,

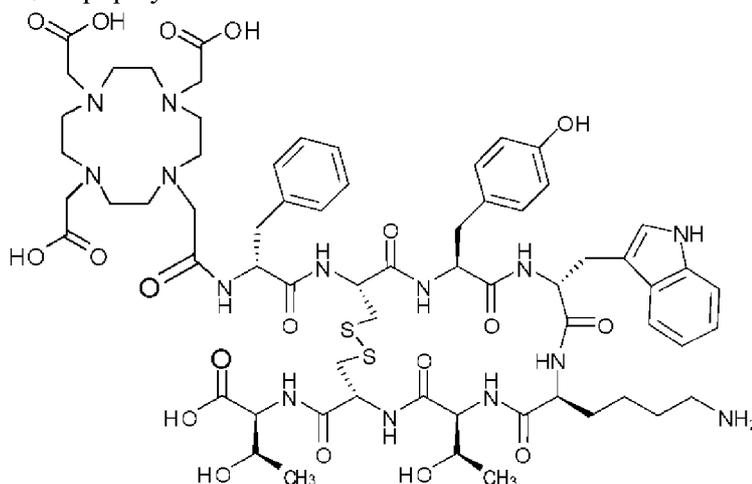
DOTA-ТОС: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]октреотид, эдотреотид (INN),

представленные следующими формулами:



DOTA-NOC: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>,1-Nal<sup>3</sup>]октреотид,

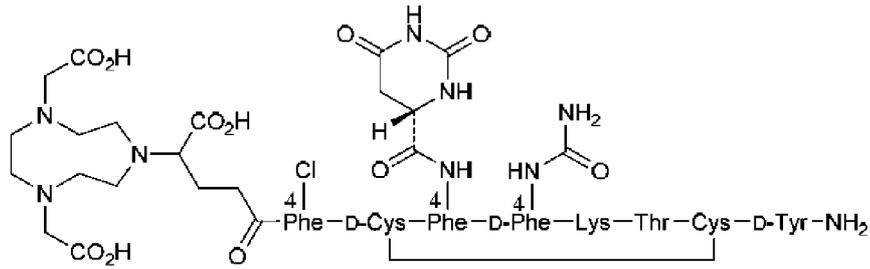
DOTA-TATE: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]октреотат, DOTA-Tyr<sup>3</sup>-октреотат, DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (цикло 2,7), оксодотреотид (INN), представленные следующей формулой:



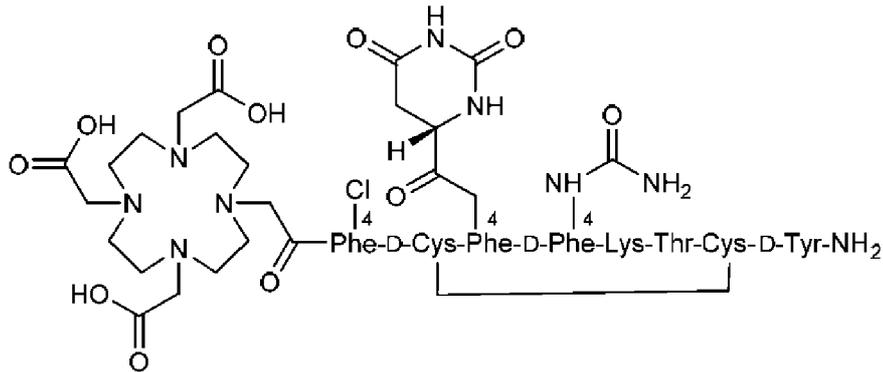
DOTA-LAN: [DOTA<sup>0</sup>,D-β-Nal<sup>1</sup>]ланреотид,

DOTA-VAP: [DOTA<sup>0</sup>,D-Phe<sup>1</sup>,Tyr<sup>3</sup>]вапреотид.

## Сатореотид тризоксетан



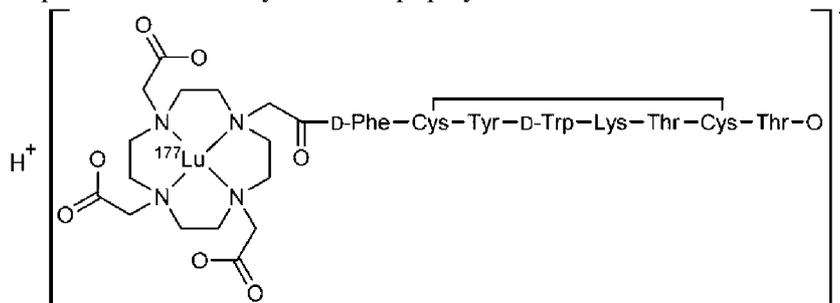
## Сатореотид тетраксетан

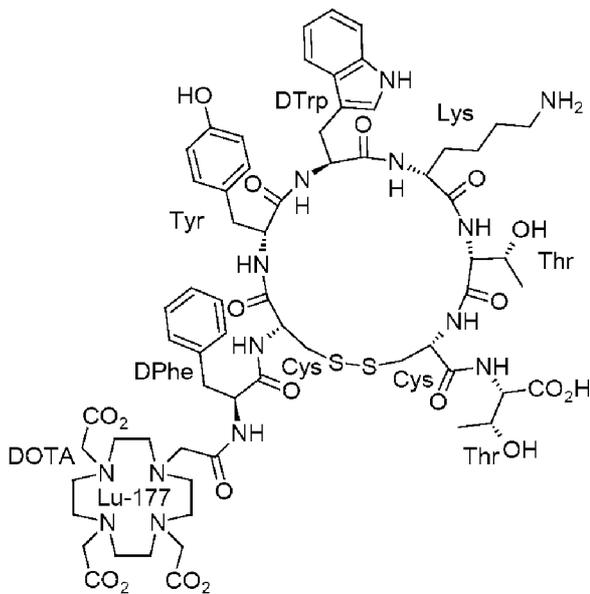


Общими молекулами «фрагмента, связывающего клеточный рецептор, соединенного с хелатирующим средством» данного изобретения для применения в комбинированной терапии являются DOTA-ТОС, DOTA-ТАТЕ и сатореотида тетраксетан, более предпочтительной молекулой является DOTA-ТАТЕ.

Более конкретно, во многих вариантах осуществления данного изобретения комплекс, образованный фрагментом, связывающим клеточный рецептор, соединенным с хелатирующим средством согласно настоящему изобретению, представляет собой  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-ТАТЕ}$ , который также называется лютеций ( $^{177}\text{Lu}$ ) оксодотреотид (INN), т.е. гидроN-{{[4,7,10-трис(карбоксилато-кО-метил)-1,4,7,10-тетразацклододекан-1-ил-к<sup>4</sup>N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>,N<sup>7</sup>,N<sup>10</sup>]ацетил-кО}-D-фенилаланил-L-цистеинилтирозил-D-триптофил-L-лизил-L-треонил-L-цистеинил-L-трернинато циклический (2→7)-дисульфид(4-)}( $^{177}\text{Lu}$ )лютерат(1-)

и представлен следующими формулами:





Упомянутое меченое радиоактивным изотопом соединение, связывающееся с рецептором соматостатина, обычно составляют в рецептуры для введения терапевтически эффективного количества субъекту, нуждающемуся в этом.

Меченое радиоактивным изотопом соединение, связывающееся с рецептором соматостатина, может присутствовать в концентрации, дающей объемную радиоактивность 100 МБк/мл или выше. Во многих вариантах осуществления изобретения объемная радиоактивность составляет 250 МБк/мл или выше.

Во многих вариантах осуществления изобретения меченое радиоактивным изотопом соединение, связывающееся с соматостатиновым рецептором, может присутствовать в концентрации, дающей объемную радиоактивность в размере от 100 МБк/мл до 1000 МБк/мл, в том числе от 250 МБк/мл до 500 МБк/мл, например, в концентрации примерно 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, один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ можно выбирать из множества различных классов таких фармакологически приемлемых вспомогательных веществ. Примерами таких классов являются стабилизаторы против радиолиза, буферные растворы, комплексообразующие соединения и их смеси.

В данном контексте «стабилизатор против радиолиза» относится к стабилизирующему средству, которое защищает органические молекулы от радиолиза, например, когда гамма-лучи, испускаемые радионуклидом, расщепляют связь между атомами органических молекул и образуются радикалы, эти радикалы затем поглощаются стабилизатором, что предотвращает вступление радикалов в какие-либо другие химические реакции, в результате которых могут образовываться нежелательные,

потенциально неэффективные или даже токсичные молекулы. Таким образом, данные стабилизаторы также называются «акцепторами свободных радикалов» или, более кратко, «акцепторами радикалов». Другими альтернативными терминами для этих стабилизаторов являются «усилители устойчивости к облучению», «радиолитические стабилизаторы» или просто «гасители».

В данном контексте «комплексообразующее соединение» относится к хелатирующему средству, подходящему для образования комплексов со свободными радионуклидными ионами металлов в составе препарата (которые не находятся в комплексе с радиоактивно меченым пептидом).

Буферы включают ацетатный буфер, цитратный буфер и фосфатный буфер.

Согласно множеству вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав 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 составов хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., comp. 238-250 (1982), и SHP Handbook on Injectable Drugs, Trissel, 15-oe изд., стр. 622-630 (2009)*).

Следующие положения относятся к различным вариантам осуществления подходящего фармацевтического водного раствора для применения в способах комбинированной терапии настоящего изобретения. Приведенные ниже пункты являются неограничивающими.

76. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклидом и

(aii) связывающимся с клеточным рецептором органическим фрагментом, соединенным с хелатообразователем; и

(b) по меньшей мере один стабилизатор, препятствующий радиолизу;

где

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

77. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 76,

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.

78. 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.

79. 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.

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

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

82. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 80-81, где концентрация первого стабилизатора составляет 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.

83. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления 80-81, где концентрация второго стабилизатора составляет 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.

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

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

86. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 80-84, где первый стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и аскорбиновой кислоты, предпочтительный первый стабилизатор представляет собой гентизиновую кислоту.

87. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 81-86, где второй стабилизатор выбран из гентизиновой кислоты и

аскорбиновой кислоты, предпочтительный второй стабилизатор представляет собой аскорбиновую кислоту.

88. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 81-82, 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.

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

90. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где связывающийся с клеточным рецептором фрагмент представляет собой связывающийся с рецептором соматостатина пептид, предпочтительно указанный связывающийся с рецептором соматостатина пептид выбран из октреотида, октреотата, ланреотида, вапреотида и пасиреотида, предпочтительно выбран из октреотида и октреотата.

91. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где хелатирующее средство выбрано из DOTA (тетраксетана), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODASA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), и предпочтительно представляет собой DOTA.

92. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где фрагмент, связывающийся с клеточным рецептором, и хелатирующее средство вместе образуют молекулы, выбранные из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдотреотида), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодотреотида), сатореотида тетраксетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбраны из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно представляют собой DOTA-TATE.

93. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где радионуклид, фрагмент, связывающийся с клеточным рецептором, и хелатирующее средство вместе образуют комплекс  $[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TOC}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -эдотреотид) или  $[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), предпочтительно -  $[\text{}^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ .

94. 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.

95. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий комплексообразующее соединение, предпочтительно указанное комплексообразующее соединение представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль, предпочтительно в таком количестве, которое обеспечивает концентрацию от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно - примерно 0,05 мг/мл).

96. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который характеризуется сроком хранения, составляющим по меньшей мере 24 часа (ч) при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , по меньшей мере 48 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , по меньшей мере 72 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , от 24 ч до 120 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , от 24 ч до 96 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , от 24 ч до 84 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , от 24 ч до 72 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , в частности, характеризуется сроком хранения, составляющим 72 ч при  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

97. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный раствор получают при изготовлении в промышленном масштабе, в частности, получают партиями размером не менее 20 ГБк, не менее 50 ГБк или не менее 70 ГБк.

98. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, который готов к употреблению.

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

100. Водный раствор фармацевтического средства, содержащий

(a) комплекс, образованный

(ai) радионуклид  $^{177}\text{Lu}$  Лютеций (Lu-177), содержание которого соответствует концентрации, обеспечивающей объемную радиоактивность от 250 до 500 МБк/мл, и

(aii) соединенным с хелатообразователем связывающимся с рецептором соматостатина органическим фрагментом DOTA-TATE (оксодотреотид) или DOTA-TOC (эдотреотид);

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

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

101. Водный раствор фармацевтического средства согласно варианту осуществления 100, дополнительно содержащий

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

102. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам

осуществления 100 или 101, 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.

103. 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 (aii).

104. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 81-103, где только первый стабилизатор присутствует во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), предпочтительно в количестве, которое обеспечивает концентрацию в конечном растворе 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.

105. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 81-104, где часть количества второго стабилизатора уже присутствует в растворе во время образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), а другую часть количества второго стабилизатора добавляют после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

106. Водный раствор фармацевтического средства согласно любому из вариантов осуществления 81-105, где второй стабилизатор добавляют после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii).

107. Водный раствор фармацевтического средства согласно вариантам осуществления 81-106, где второй стабилизатор добавляют после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), в предпочтительном количестве, которое обеспечивает концентрацию в конечном растворе 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.

108. Фармацевтический водный раствор согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно содержащий комплексообразующее соединение, добавляемое после образования комплекса из компонентов (ai) и (aii), для удаления любого Lu, не включенного в комплекс, предпочтительное упомянутое комплексообразующее соединение представляет собой диэтилентриаминпентауксусную кислоту (ДТРА) или ее соль, предпочтительно в количестве, которое обеспечивает концентрацию в конечном растворе от 0,01 до 0,10 мг/мл (предпочтительно примерно 0,05 мг/мл).

В способах комбинированной терапии настоящего раскрытия часто используется раствор для вливания [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE или [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TOC, такой как раствор с концентрацией удельной радиоактивности 370 МБк/мл ( $\pm$  5%).

Конкретный способ изготовления водного раствора фармацевтического средства, определенного в любом из предыдущих вариантов осуществления, может включать

следующие стадии способа:

(1) формирование комплекса радионуклида и органического фрагмента, связывающегося с клеточным рецептором, соединенного с хелатирующим средством, путем

(1.1) получения водного раствора, содержащего радионуклид;

(1.2) получения водного раствора, содержащего органический фрагмент, связывающийся с клеточным рецептором, соединенный с хелатирующим средством, 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), путем

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

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

Способы лечения, раскрываемые в данном документе, обеспечивают комбинированную терапию с указанным радиофармацевтическим соединением.

Более конкретно, радиофармацевтическое соединение, предпочтительно - [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодотреотид), в соответствии с настоящим раскрытием используют для лечения МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, у субъекта, нуждающегося в этом, где указанному субъекту вводят терапевтически эффективное количество указанного радиофармацевтического соединения.

В варианте осуществления указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе 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), предпочтительно от 3,7 ГБк (100 мКи) до 11,1 ГБк (300 мКи), еще более предпочтительно - примерно 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 применения радиофармацевтического соединения его вводят от 1 до 8 раз в продолжение лечения в индукционной фазе, предпочтительно - от 2 до 7 раз в продолжение лечения, более предпочтительно - от 4 до 6 раз в продолжение лечения. Введение радиофармацевтического соединения при его применении может включать интервал лечения, составляющей 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель или 6 недель, или 7 недель.

В конкретных вариантах осуществления в течение периода индукции, где радиофармацевтическое соединение (предпочтительно [ $^{177}\text{LuLu}$ ]-DOTATE) вводят совместно, предпочтительно одновременно с химиотерапевтическими средствами (предпочтительно карбоплатином и этопозидом), интервал лечения для введения указанного радиофармацевтического соединения составляет от 6 до 8 недель, например, 7 недель, а в поддерживающем периоде, когда прекращают химиотерапию, интервал

лечения для введения указанного радиофармацевтического соединения уменьшается, например, чтобы составлять от 2 до 4 недель, предпочтительно - 3 недели.

В конкретных вариантах осуществления общая (кумулятивная) доза, вводимая субъекту, не превышает 55,5 (1500 мКи).

В конкретных вариантах осуществления общая (кумулятивная) доза будет превышать 800 мКи, например, будет составлять от 1000 до 1500 мКи.

В некоторых вариантах осуществления в течение индукционного периода при совместном введении с химиотерапевтическим средством доза ниже, чем во время поддерживающей фазы (после периода химиотерапии), например, каждая доза составляет от 100 до 200 мКи в течение индукционного периода, и от 150 мКи до 250 мКи в поддерживающей фазе.

#### Химиотерапия для комбинированного применения

В настоящем изобретении предложена комбинированная терапия ПРРТ с химиотерапией для обеспечения синергетического противоопухолевого эффекта, тем самым осуществляя лечение субъекта, страдающего МРЛ, в частности, страдающего ЗС-МРЛ.

В данном контексте термин «химиотерапия» используется для лечения заболеваний онкологического характера, при котором применяются препараты для остановки роста раковых клеток либо путем уничтожения клеток, либо путем прекращения их деления. Химиотерапия включает, без ограничения, алкилирующие средства, антиметаболиты, ингибиторы полимеризации тубулина, ингибиторы топоизомеразы и цитотоксические антибиотики.

Следовательно, способы настоящего изобретения содержат стадию введения одного или нескольких химиотерапевтических средств совместно, предпочтительно одновременно, с указанным радиофармацевтическим соединением.

В предпочтительных вариантах осуществления указанное одно или несколько химиотерапевтических средств для применения в комбинации с радиофармацевтическим соединением, как раскрыто в данном документе, выбирают из алкилирующих средств, более предпочтительно - цисплатина и его производных, таких как цисплатин или карбоплатин.

Существующим стандартом лечения пациентов с ЗС-МРЛ на протяжении более 2 десятилетий является платиновая химиотерапия (карбоплатин или цисплатин) с этопозидом. Соответственно, в конкретных вариантах осуществления, указанным одним или несколькими химиотерапевтическими средствами для применения в сочетании с радиофармацевтическим соединением, как раскрыто в данном документе, является карбоплатин с этопозидом.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает 3-4 цикла введения одного или нескольких химиотерапевтических средств, например, карбоплатина и этопозида, например, каждые 3 недели.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает 3-4

цикла введения карбоплатина и этопозида каждые 3 недели, при этом карбоплатин вводят в области 5 под кривой (AUC), а этопозид при  $100 \text{ мг/м}^2$ .

В конкретных вариантах осуществления первое введение одного или нескольких химиотерапевтических средств проводят менее чем за 15 дней, предпочтительно - менее чем за 10 дней, более предпочтительно - менее чем за 7 дней до или после первого введения радиофармацевтического средства.

В конкретных вариантах осуществления карбоплатин первый раз вводят в день 1, этопозид - в дни с 1-го по 3-й, а радиофармацевтическое соединение (предпочтительно [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE) первый раз вводят в дни с 3-го по 5-й.

В конкретных вариантах осуществления, указанные один или несколько химиотерапевтических средств (обычно карбоплатин и этопозид) вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения (обычно [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE); предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического(-их) средства(средств), например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе.

В данном контексте «индукционный период» относится к периоду, в продолжение которого субъекту вводят указанное одно или несколько химиотерапевтических средств, предпочтительно карбоплатин и этопозид, где продолжительность периода составляет вплоть до 11 недель, например, с 1-го дня 1-й недели до конца дня 7 на 11-й неделе.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя индукционный период и поддерживающий период.

В данном контексте «поддерживающий период» относится к периоду, начинающемуся после индукционной фазы или после периода совместного введения ПРРТ с химиотерапией, при котором химиотерапия прекращается, пока продолжается ПРРТ, например, начиная с дня 1 на 12-ой неделе с продолжительностью до 25 недель или более.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя индукционный период и поддерживающий период.

где

в продолжение индукционного периода субъект получает

(i) четыре цикла химиотерапевтических средств (например, карбоплатин и этопозид), предпочтительно - карбоплатин в области 5 под кривой (AUC) в день 1 и каждые 3 недели и этопозид по  $100 \text{ мг/м}^2$  в дни 1-3 и каждые 3 недели, и

(ii) два введения радиофармацевтического соединения (например, [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE) в течение 1-ой недели и 7-ой недели, предпочтительно в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и

в продолжение поддерживающего периода химиотерапию прекращают, и субъект

получает

(iii) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения (например, [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE), например, на 13-ой неделе, на 16-ой неделе, на 19-ой неделе и 22-ой неделе.

#### Иммуноонкологическая (I/O) терапия

В последнее время иммуноонкологические способы лечения были добавлены к стандартной схеме лечения пациентов с МРЛ в сочетании с карбоплатином-этопозидом. В частности, атезолизумаб вводят в комбинации с карбоплатин-этопозидом, за которым следует атезолизумаб в продолжение поддерживающего периода (L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczyńska, и др. (2018) N Engl J Med; 379(23):2220-9).

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия, как описано в предыдущих разделах, дополнительно включает в себя совместное, предпочтительно одновременное, введение терапевтически эффективного количества одного или нескольких иммуноонкологических (I-O) терапевтических средств, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов CTLA4, ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3, ингибиторов TIGIT, антагонистов GITR, ингибиторов TGF- $\beta$ , комплексов IL15/IL15RA, комплексов CD40/CD40L, ингибиторов OX40, комплексов 4-1BB/CD137, ингибиторов ICOS, ингибиторов CD47, ингибиторов VISTA, ингибиторов GD-2, ингибиторов B7/H3, цитокинов (например, интерферона, интерлейкина), клеточной иммунотерапии и противораковых вакцин, более предпочтительно они представляют собой ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы CTLA4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы, используемые в данном документе, представляют собой антитела.

В данном контексте иммуноонкологические терапевтические средства (взаимозаменяемо используемые с I/O средством, I/O терапией) относятся к любому средству или терапии, которые используют иммунную систему организма для борьбы с онкологическим заболеванием. I/O терапии, которые могут быть специально нацелены на раковые клетки через иммунную систему, могут представлять собой терапевтические противораковые вакцины, CAR-T-терапию и терапию нацеленными антителами. I/O терапии не всегда должны быть напрямую нацелены на раковые клетки, они могут лечить рак, повышая способность иммунной системы атаковать раковые клетки, например, с помощью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и цитокинов.

Таким образом, в конкретных вариантах осуществления терапевтические средства, пригодные для применения, включают ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, предпочтительно выбранные из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, PD-L1 или CTLA4, ингибиторов LAG-3 и ингибиторов TIM-3.

Примеры терапевтических I/O средств дополнительно раскрыты в WO2016/207732 и WO2020/021465, содержание которых включено в настоящий документ в полном объеме.

Более конкретно, термин «PD-1» имеет свое обычное значение, известное в данной

области техники, и относится к рецептору программируемой клеточной гибели-1. Термин «PD-1» также относится к трансмембранному белку I типа, принадлежащему к сигнальному семейству CD28-B7 рецепторов, которое включает CD28, цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4), индуцируемый костимулятор (ICOS), и которые взаимодействуют с PD-L1.

Термин «антитело к PD-1» или «антитело к PD-L1» имеет свое обычное значение, известное в данной области техники, и относится к антителу со сродством связывания с PD-1 или PD-L1, соответственно, и антагонистической активностью к PD-1, то есть ингибирует каскад трансдукции сигнала, связанный с PD-1, и ингибирует связывание PD-1 лиганда (PD-L1; PD-L2). Такое антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 предпочтительно инактивирует PD-1 с более высоким сродством и силой, соответственно, чем его взаимодействие с другими подтипами или изоформами сигнального семейства рецепторов CD28-B7 (CD28; CTLA-4; ICOS). Тесты и анализы для определения того, является ли соединение ингибиторами PD-1, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Примеры указанных ингибиторов PD-1, PD-L1 или CTLA-4 выбраны из группы, состоящей из антител к PD1, к PD-L1 или к CTLA-4, например, выбраны из группы, состоящей из тислелизумаба, ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), ипилимумаба, PDR001/спартализумаба (Novartis), китруды/пембролизумаба/МК-3475/ламбролизумаба (Merk & Co), пидилизумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолизумаба/MPDL3280A/Тецентрика/RG7446 (Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплимаба (Regeneron), TSR-042/достарлимаба/достарлимаба-gxly (Tesarо), PF-06801591/сананлимаба (Pfizer), BGB-A317/тислелизумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелизумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

Используемый здесь термин «антитело» относится к молекулам иммуноглобулина и иммунологически активным частям молекул иммуноглобулина, *т.е.* молекулам, которые содержат сайт связывания антигена, который иммуноспецифически связывает антиген. Таким образом, термин «антитело» охватывает не только целые молекулы антител, но и фрагменты антител, а также варианты (включая производные) антител и фрагментов антител.

Термин «антитело» в данном контексте также включает биспецифические или полиспецифические молекулы. Антитело может быть дериватизировано или связано с другой функциональной молекулой, например, другим пептидом или белком (например, другим антителом или лигандом рецептора), чтобы получать биспецифическую молекулу, которая связывается по меньшей мере с двумя различными сайтами связывания или молекулами-мишенями. Антитело может быть фактически дериватизировано или соединено с более чем одной другой функциональной молекулой для получения полиспецифических молекул, которые связываются с более чем двумя различными сайтами связывания и/или молекулами-мишенями; такие полиспецифические молекулы в

контексте данного документа также охвачены термином «биспецифическая молекула». Для создания биспецифической молекулы антитело данного изобретения может быть функционально связано (например, путем химической связи, генетического слияния, нековалентной ассоциации или иным образом) с одной или несколькими другими связывающими молекулами, такими как другое антитело, фрагмент антитела, пептид или связывающий миметик, чтобы в результате получать биспецифическую молекулу. Кроме того, в варианте осуществления, где биспецифическая молекула является полиспецифической, молекула может дополнительно содержать третий элемент, обеспечивающий специфичность связывания, в дополнение к первому и второму эпитопам-мишеням. В одном варианте осуществления биспецифические молекулы, как раскрыто в данном документе, содержат в качестве элемента, обеспечивающего специфичность связывания, по меньшей мере одно антитело или фрагмент этого антитела, в том числе, например, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, F<sub>v</sub>, UniBody или одноцепочечный F<sub>v</sub>. Антитело также может представлять собой димер легких цепей или тяжелых цепей или любой их минимальный фрагмент, такой как F<sub>v</sub> или одноцепочечная конструкция, которая описана в Ladner и др., патент США № 4946778.

В природных антителах две тяжелые цепи связаны друг с другом дисульфидными связями, и каждая тяжелая цепь связана с легкой цепью дисульфидной связью. Существует два типа легкой цепи: лямбда ( $\lambda$ ) и каппа ( $\kappa$ ). Существует пять основных классов тяжелых цепей (или изоформ), которые определяют функциональную активность молекулы антитела: IGM, IgD, IgG, IgA и IgE. Каждая цепочка содержит отдельные домены последовательностей. Легкая цепь включает в себя два домена: переменный домен (VL) и константный домен (CL). Тяжелая цепь включает четыре домена: переменный домен (VH) и три константных домена (CH1, CH2 и CH3, в целом именуемые CH). Переменные участки как легкой (VL), так и тяжелой (VH) цепей определяют распознавание связывания и специфичность антигена. Константные участки легких (CL) и тяжелых (CH) цепей придают важные биологические свойства, такие как ассоциация цепей антител, секреция, проницаемость через плацентарный барьер, связывание комплемента и связывание с Fc-рецепторами (FCR).

FV-фрагмент является N-концевой частью Fab-фрагмента иммуноглобулина и состоит из переменных частей одной легкой цепи и одной тяжелой цепи. Специфичность антитела заключается в структурной комплементарности между сайтом, объединяющим антитело, и антигенной детерминантой. Сайты, объединяющие антитело, состоят из остатков, которые происходят в основном из гиперпеременных участков или участков, определяющих комплементарность (CDR). Иногда остатки из негиперпеременных или каркасных областей (FR) могут участвовать в сайте связывания антител или влиять на общую структуру домена и, следовательно, на объединяющий сайт. Участки, определяющие комплементарность, или CDR, относятся к аминокислотным последовательностям, которые вместе определяют сродство связывания и специфичность природного участка FV нативного сайта связывания иммуноглобулина. Легкие и тяжелые

цепи иммуноглобулина имеют по три CDR, обозначенные L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3 и H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, соответственно. Таким образом, антиген-связывающий сайт обычно включает в себя шесть CDR, содержащих набор CDR из каждого V-участка тяжелой и легкой цепи. Каркасные области (FRS) относятся к аминокислотным последовательностям, расположенным между CDR. Соответственно, переменные участки легких и тяжелых цепей, как правило, состоят из 4 каркасных участков и 3-х CDR в следующей последовательности: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

Остатки в переменных доменах антител обычно нумеруются в соответствии с системой, разработанной Kabat и др. Эта система изложена в Kabat и др., 1987г., в *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Department of Health and Human Services, NIH, USA (здесь и далее «Kabat и др.»). Обозначения остатков по Kabat не всегда напрямую соответствуют линейной нумерации аминокислотных остатков в SEQ ID последовательностей. Конкретная линейная аминокислотная последовательность может содержать меньше аминокислот или дополнительные аминокислоты, чем в строгой нумерации по Kabat, соответствующей укорочению структурного компонента или вставке в него, будь то каркасный участок или участок, определяющий комплементарность (CDR), основной структуры переменных доменов. Правильную нумерацию остатков по Kabat для заданного антитела можно определять путем выравнивания по областям гомологии последовательности антитела со «стандартной» последовательностью, пронумерованной по Kabat. CDR переменного домена тяжелой цепи расположены в остатках 31-35 (H-CDR1), остатках 50-65 (H-CDR2) и остатках 95-102 (H-CDR3) в соответствии с системой нумерации Kabat. CDR переменного домена легкой цепи расположены в остатках 24-34 (L-CDR1), остатках 50-56 (L-CDR2) и остатках 89-97 (L-CDR3) в соответствии с системой нумерации Kabat.

«Выделенное антитело» в данном контексте относится к антителу, которое практически не содержит других антител, характеризующихся отличающимися антигенными специфичностями (например, изолированное антитело, которое специфично связывается с PD-1, практически не содержит антител, которые специфично связываются с антигенами, отличными от PD-1). Выделенное антитело, которое специфично связывается с PD-1, может, однако, характеризоваться перекрестной реактивностью к другим антигенам, таким как относящиеся к PD-1 молекулы из других видов организмов. Кроме того, выделенное антитело может практически не содержать другой клеточный материал и/или химические вещества.

В предпочтительных вариантах осуществления указанные I/O средства для применения в сочетании с радиофармацевтическим соединением, как раскрыто в данном документе, выбирают из ингибиторов PD1, в частности антител к PD1, антител к PD-L1 или антител к CTLA4, более предпочтительно выбраны из BGB-A317/тислелизумаба (Beigene), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), ипилимумаба, PDR001/спартализумаба (Novartis), китруды/пембролизумаба/МК-3475/ламбролизумаба (Merk & Co), пидилизумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолизумаба/MPDL3280A/Тецентрика/RG7446

(Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплимаба (Regeneron), TSR-042/достарлимаба/достарлимаба-gxly (Tesaro), PF-06801591/сананлимаба (Pfizer), BGB-A317/тислелизумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелизумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в заявке на патент US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317/тислелизумаб, как раскрыто в WO 2015/035606, US 2015/315274, US 2015/079109 и US 2018/111995. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из BGB-A317/тислелизумаба.

#### **Тяжелая цепь**

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIYADG  
STNYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARAYGNYWYIDVWGQGT  
 VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA  
 VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVA  
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
 QFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP  
 SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV  
 DKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLGK (SEQ ID NO: 1)

-HCDR1: GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 2)

-HCDR2: VIYADGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 3)

-HCDR3: ARAYGNYWYIDV (SEQ ID NO: 4)

#### **Легкая цепь**

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVSNDVAWYQQKPGQPPKLLINYAFHRF  
TGVPDRFSGSGYGTDFLTTISSLQAEDVAVYYCHQAYSSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSV  
 FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS  
 LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 5)

-LCDR1: KSSESVSNDVA (SEQ ID NO: 6)

-LCDR2: YAFHRFT (SEQ ID NO: 7)

-LCDR3: HQAYSSPYT (SEQ ID NO: 8)

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой PDR001. PDR001 также известен как спартализумаб. Ниволумаб (клон 5C4) и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 8008449 и WO 2006/121168, включенных путем ссылки в их полном объеме. Пембролизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в O. Hamid *и др.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. MEDI0680 и другие антитела к

PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки в их полном объеме. Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки в их полном объеме.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой ниволумаб (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Ниволумаб (клон 5C4) и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 8008449 и WO 2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой пембролизумаб (Merck & Co), также известный как ламбролизумаб, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®. Пембролизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в O. Hamid et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки в их полном объеме. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810/цемиплимаб (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INC5HR1210 (Incyte), также известный как INC5HR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из INC5HR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой

TSR-042 (Tesaro), также известный как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи из TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных ссылкой в полном объеме.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1 в качестве одного из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует путь передачи сигнала PD-1, например, как описано в US 8907053, включенном ссылкой в полном объеме. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, составленную с константным участком (например, Fc-участком последовательности иммуноглобулина)). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune)), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных ссылкой в полном объеме).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, тислелизумаб) вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 500 мг (например, от примерно 300 мг до примерно 400 мг). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 вводят один раз каждые 3 недели. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 вводят один раз каждые 4 недели. В других вариантах осуществления ингибитор PD-1 вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг (например, примерно 300 мг) один раз каждые 3 недели. В других вариантах осуществления ингибитор PD-1 вводят в дозе от примерно 300 мг до примерно 500 мг (например, примерно 400 мг) один раз каждые 4 недели.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение терапевтических I/O средств, например антител-ингибиторов PD1, предпочтительно тислелизумаба, каждые 3-4 недели, например каждые 3 недели.

В конкретных вариантах осуществления первое введение терапевтических I/O средств, например антител-ингибиторов PD1, предпочтительно тислелизумаба, проводят менее чем за 15 дней, предпочтительно - менее чем за 10 дней, более предпочтительно - менее чем за 7 дней до или после первого введения радиофармацевтического средства.

В конкретных вариантах осуществления ингибитор PD1 (предпочтительно тислелизумаб) сначала вводят в день 1 вместе с первым введением одного или нескольких химиотерапевтических средств, а радиофармацевтическое соединение (предпочтительно [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE) первый раз вводят дни с 3-го по 5-ый.

В конкретных вариантах осуществления, указанные терапевтические I/O средства (обычно антитела-ингибиторы PD1, более предпочтительно - тислелизумаб) вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего введение указанного одного или нескольких химиотерапевтических средств и два введения указанного радиофармацевтического соединения (обычно [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE); предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического(-их) средства(средств), например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей.

В конкретных вариантах осуществления способов применения указанного радиофармацевтического соединения указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно первое введение указанного радиофармацевтического соединения проводить на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, и упомянутое иммуноонкологическое средство вводят совместно, предпочтительно одновременно, с указанным химиотерапевтическим средством на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения химиотерапевтического средства и каждые 3 недели в продолжение индукционного периода.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя индукционный период и поддерживающий период, где поддерживающий период включает

- (i) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения каждые 3 недели и
- (ii) от 1 до 4 введений указанного иммуноонкологического средства каждые 3 недели.

В конкретных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя индукционный период и поддерживающий период.

где

в продолжение индукционного периода субъект получает

- (i) четыре цикла химиотерапевтических средств (например, карбоплатина и этопозид), предпочтительно - карбоплатин в области 5 под кривой (AUC) в день 1 и каждые 3 недели и этопозид по 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-3 и каждые 3 недели
- (ii) два введения радиофармацевтического соединения (например, [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE) в течение 1-ой недели и 7-ой недели, предпочтительно в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и
- (iii) четыре цикла I/O средства (например, антител-ингибиторов PD1, обычно

тислелизумаба), предпочтительно антитела-ингибиторы PD1 вводят в дозе 200 мг в день 1 и каждые 3 недели, и

в продолжение поддерживающего периода химиотерапию прекращают, и субъект получает

(iv) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения (например, [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE), например, на 13-ой неделе, на 16-ой неделе, на 19-ой неделе и 22-ой неделе,

(v) от 2 до 4 введений I/O средства (например, антител-ингибиторов PD1, обычно тислелизумаба), предпочтительно антитела-ингибиторы PD1 вводят в дозе 200 мг каждые 3 недели.

#### Эффект от комбинированной терапии

В некоторых аспектах комбинированное действие радиофармацевтического соединения (ПРРТ) и химиотерапии увеличивает общую частоту ответов по меньшей мере до 10%, 20%, 30%, 40% или по меньшей мере до 50% по сравнению с одной только химиотерапией и/или по сравнению с ПРРТ в сочетании с лучевой терапией.

В определенных аспектах комбинированная терапия по настоящему раскрытию может ингибировать, задерживать и/или уменьшать рост опухоли у субъекта. В определенных аспектах рост опухоли задерживается по меньшей мере на 10%, 20%, 30% или 50% по сравнению с необработанным контрольным субъектом. В определенных аспектах рост опухоли задерживается по меньшей мере на 20% по сравнению с необработанным контрольным субъектом. В определенных аспектах рост опухоли задерживается по меньшей мере на 10%, 20%, 30% или 80% по сравнению с прогнозируемым ростом опухоли без обработки. В определенных аспектах рост опухоли задерживается по меньшей мере на 20% по сравнению с прогнозируемым ростом опухоли без обработки.

В определенных аспектах введение состава, содержащего радиофармацевтический состав, субъекту, отвечающему критериям указанного лечения, может увеличить продолжительность жизни субъекта. В некоторых аспектах увеличение продолжительности выживания рассматривают в сравнении с субъектом в контрольной группе, не получавшим лечения, или по сравнению с субъектом в контрольной группе, который получал стандартное лечение для ЗС-МРЛ, как правило, химиотерапию карбоплатином и этопозидом, необязательно в сочетании с терапевтическим I/O средством, таким как антитела к PD-1, к PD-L1 или к CTLA4. В определенных аспектах увеличение выживаемости сравнимо с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта без обработки. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается как минимум на 10%, 20% или 30% продолжительности в сравнении с субъектом в контрольной группе, не получавшим лечения, или по сравнению с субъектом в контрольной группе, который получал стандартное лечение для ЗС-МРЛ, как правило, химиотерапию карбоплатином и этопозидом, необязательно в сочетании с терапевтическим I/O средством, таким как антитела к PD-1, к PD-L1 или к CTLA4. В

некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается по крайней мере на 20% по сравнению с субъектом в контрольной группе, не получавшим лечение. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается по крайней мере на 10%, 20% или 30% по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, не получавшего лечения. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается по крайней мере на 20% по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, не получавшего лечения. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается как минимум на одну неделю, две недели, один месяц, два месяца, три месяца, шесть месяцев, один год, два года или три года в сравнении с субъектом в контрольной группе, не получавшим лечения, или по сравнению с субъектом в контрольной группе, который получал стандартное лечение для МРЛ, в частности для ЗС-МРЛ, как правило, химиотерапию карбоплатином и этопозидом, необязательно в сочетании с терапевтическим I/O средством, таким как антитела к PD-1, к PD-L1 или к CTLA4. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается по крайней мере на один месяц, три месяца или шесть месяцев по сравнению с субъектом в контрольной группе, не получавшим лечение. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается как минимум на одну неделю, две недели, один месяц, два месяца, три месяца, шесть месяцев, один год, два года или три года по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, не получавшего лечения, или по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, получавшего стандартное лечение для МРЛ, в частности для ЗС-МРЛ, как правило, химиотерапию карбоплатином и этопозидом, необязательно в сочетании с терапевтическим I/O средством, таким как антитела к PD-1, к PD-L1 или к CTLA4. В некоторых аспектах продолжительность выживания увеличивается по меньшей мере на один месяц, три месяца или шесть месяцев по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, не получавшего лечения, или по сравнению с прогнозируемой продолжительностью выживания субъекта, получавшего стандартное лечение для МРЛ, в частности для ЗС-МРЛ, как правило, химиотерапию карбоплатином и этопозидом, необязательно в сочетании с терапевтическим I/O средством, таким как антитела к PD-1, к PD-L1 или к CTLA4.

#### Способы отбора субъекта для комбинированного лечения

В некоторых вариантах осуществления данного раскрытия, упомянутый мелкоклеточный рак легкого представляет собой SSTR-положительное заболевание. В одном из вариантов осуществления субъект выбран для лечения путем получения изображения с помощью ОФЭКТ/КТ, или ПЭТ/КТ, или ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/МРТ с использованием того же органического соединения, что и для ПРРТ, но с радиоактивным металлом, подходящим для получения изображения, т.е. с радиофармацевтическим соединением. Типичные радиоактивные металлы, подходящие для применения в качестве контрастного вещества при получении изображения, включают следующие:  $^{111}\text{In}$ ,  $^{133\text{m}}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{72}\text{As}$ ,  $^{97}\text{Ru}$ ,  $^{203}\text{Pb}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{52\text{m}}\text{Mn}$ ,

$^{157}\text{Gd}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{172}\text{Tm}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $\text{Al}^{18}\text{F}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ .

Согласно предпочтительному варианту осуществления, радиоактивный металл, подходящий для получения изображения, представляет собой  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  или  $^{64}\text{Cu}$ , предпочтительным является  $^{68}\text{Ga}$ .

В варианте осуществления, в частности, где [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE применяют для ПРРТ в комбинированной терапии, субъект выбран путем оценки поглощения  $^{68}\text{Ga}$ -DOТА-TATE методом ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ в области опухоли.

Таким образом, данное изобретение также относится к способам определения того, подходит ли пациент-человек, страдающий МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, с положительным результатом в отношении SSTR, для лечения указанной комбинированной терапией, как раскрыто в данном документе, причем указанный способ включает стадии:

- (i) введения эффективного количества радиофармацевтического соединения для визуализации в качестве контрастного вещества для получения изображения поглощения указанного радиофармацевтического соединения,
- (ii) получения изображения с помощью PET/MRI или PET/CT у указанного пациента и
- (iii) сравнения с контрольным изображением.

Целью вышеуказанного способа является выбор пациента с SSTR-положительными опухолями для комбинированной терапии, т.е. пациентов с опухолями, которые могут быть обнаружены путем оценки поглощения радиофармацевтического соединения, связывающегося с SSTR, обычно меченого DOТА-TATE, путем получения изображения с помощью ПЭТ/МРТ или ПЭТ/КТ после инъекции указанного радиофармацевтического соединения в качестве контрастного вещества.

Предпочтительно, пациент с положительным результатом по SSTR демонстрирует статистически лучший ответ на лечение по сравнению с рандомизированной популяцией пациентов (т.е. которая не была выбрана на стадии отбора настоящего способа); и/или который демонстрирует меньше побочных эффектов при лечении по сравнению с рандомизированной популяцией пациентов (т.е. которая не была выбрана на стадии отбора настоящего способа).

В определенном аспекте  $^{68}\text{Ga}$ -DOТА-TATE поставляется в комплекте под названием NETSPOT<sup>®</sup> (Gallium GA 68 dotatate (USAN)). Этот набор предназначен для получения радиофармацевтического средства [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOТА-TATE, одобренного в Соединенных Штатах Америки (США) (2016), Канаде (2019) и Швейцарии (2019) при следующих показаниях: после радиоактивного мечения с помощью ( $^{68}\text{Ga}$ ) является радиоактивным диагностическим средством, предназначенным для применения в PET для локализации SSTR-положительных нейроэндокринных опухолей (NET) (NETSPOT<sup>®</sup> PI).

В одном варианте осуществления выбор субъекта осуществляется в период от 10 до 28 дней, предпочтительно примерно за 14 дней до первого введения радиофармацевтического соединения.

В определенном варианте осуществления указанное радиофармацевтическое

средство для получения изображения вводят в дозе от 1,5 МБк/кг (0,040 мКи/кг) до 2,5 МБк/кг (0,067 мКи/кг), предпочтительно - примерно 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 PET/MRI или PET/CT и сравнивают эти изображения с контрольным изображением, чтобы определить, возможно ли выявить поражения, идентифицированные с помощью традиционных методов получения изображений, например, MRI, CT, SPECT или PET, с использованием поглощения указанного радиофармацевтического соединения, т.е. поглощения <sup>68</sup>Ga DOTA-TATE. Как правило, получение изображения с помощью 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 получения изображения.

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, идентифицированных у указанного субъекта с помощью традиционного получения изображения, например, с помощью MRI, CT, SPECT или PET, также выявлены у указанного субъекта путем поглощения радиофармацевтического соединения для получения изображений, например, с помощью поглощения [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE, как определено по изображениям, полученным с помощью PET/MRI или PET/CT.

В конкретном варианте осуществления термин «поражение» относится к измеримым опухолевым поражениям в соответствии с модифицированными критериями RANO, как определено в *B.M. Ellingson, P.Y. Wen, T.F. Cloughesy. 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 определенном аспекте упомянутому субъекту недавно был впервые поставлен диагноз МРЛ, в частности ЗС-МРЛ.

В определенном аспекте у упомянутого субъекта SSTR-положительный МРЛ, в частности ЗС-МРЛ.

В другом варианте осуществления субъект ранее не получал системное лечение МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, в частности, указанный субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности, для лечения ЗС-МРЛ. В частности, в конкретных вариантах осуществления у указанного субъекта не подтвержден рецидив или рефрактерная форма МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, после химиотерапии первой линии.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1. Клиническое исследование для лечения субъектов с ЗС-МРЛ**

В данном документе приведен пример протокола, описывающий проспективное исследование фазы Ib по определению дозы, в котором оценивали безопасность и активность [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE при недавно диагностированном мелкоклеточном раке легкого на запущенной стадии (ЗС-МРЛ) в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом в индукционной фазе лечения, а также в сочетании с тислелизумабом в поддерживающей фазе лечения.

#### **1. КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОТОКОЛА**

**Цель:** Цель данного исследования - установить безопасную и хорошо переносимую дозу [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в данной ситуации и предварительно оценить действенность комбинированного лечения. Исследование будет иметь важное значение для оценки нового потенциального терапевтического варианта лечения для пациентов с этим агрессивным типом рака.

**Основная цель** состоит в том, чтобы установить рекомендуемую дозу [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом в индукционной фазе лечения и с тислелизумабом в поддерживающей фазе лечения у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ.

#### **Вторичные цели перечислены ниже:**

Охарактеризовать безопасность и переносимость [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом в индукционной фазе лечения и с тислелизумабом в поддерживающей фазе лечения у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ

Оценить безопасность и переносимость [ $^{68}\text{Ga}$ ]GA-DOТА-TATE у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ

Предварительно оценить противоопухолевую активность [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ

Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) и дозиметрию [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ

Охарактеризовать фармакокинетику и определить иммуногенность тислелизумаба у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ

#### **План исследования**

Это многоцентровое открытое исследование [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE фазы Ib в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом в ходе периода индукционного лечения и с тислелизумабом в периоде поддерживающего лечения у участников, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ.

Исследование для каждого участника состоит из периода обследования, периода лечения, который включает период индукционного лечения и период поддерживающего лечения, а также периода последующего наблюдения.

Участники, отвечающие критериям включения, будут зачислены в когорты из 3-6 участников для получения:

Четырех циклов карбоплатина в пределах площади под фармакокинетической кривой (AUC) 5 в день 1 и этопозиды 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1-3 каждые 3 недели на 1-ой, 4-ой, 7-ой и 10-ой неделях в индукционном периоде

Тислелизумаба по 200 мг в день 1 каждые 3 недели в индукционном и поддерживающем периодах

Двух введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в ходе индукционного периода: в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе и в день 3 на 7-ой неделе, после чего следует от 1 до 4 введений в ходе поддерживающего периода в день 1 на 13-ой неделе, день 1 на 16-ой неделе, день 1 на 19-ой неделе и день 1 на 22-ой неделе, в зависимости от оцененной дозы.

В исследовании будет оценено до шести разных комбинаций уровней дозы [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE следующим образом:

Уровень дозы 1 (DL1): 100 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в индукционном периоде и 100 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 2а (DL2а): 150 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 2b (DL2b): 150 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в индукционном периоде и 200 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 3а (DL3а): 200 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 3b (DL3b): 200 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в индукционном периоде и 250 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 4 (DL4): 250 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

В рамках данного исследования повышение дозы будет определено по уровню дозопонижающей токсичности (ДЛТ), наблюдаемому в течение первых 6 недель (42 дней) лечения. В дополнение к ДЛТ в момент каждого решения о повышении дозы будет оценена совокупность данных о безопасности, доступных на данный момент. Повышение/снижение дозы будет проводиться с использованием Байесовского подхода на основе оптимальных интервалов (BOIN).

#### **Обоснование:**

Поскольку это первое исследование [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE у пациентов с ЗС-МРЛ, его эффективность и безопасность еще не установлены в этой популяции. Однако, основываясь на механизме действия [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE, нацеленного на рецептор соматостатина (SSTR), экспрессирующий опухолевые клетки, и имеющихся доклинических и клинических данных, вполне вероятно, что пациенты с ЗС-МРЛ могут извлечь выгоду из применения нацеленной радиолигандной терапии. Это исследование будет иметь важное значение для привнесения нового потенциального терапевтического варианта лечения ЗС-МРЛ, и, учитывая неудовлетворенную медицинскую потребность и ограниченные варианты лечения, оценка пользы/риска для пациентов с ЗС-МРЛ в этом исследовании Ib фазы считается благоприятной.

<p><b>Ключевые критерии включения</b></p>	<p>Возраст участника <math>\geq 18</math> лет в день подписания формы информированного согласия</p> <p>Гистологически или цитологически подтвержденный ЗС-МРЛ</p> <p>Наличие измеряемого заболевания (по крайней мере, одного целевого поражения) в соответствии с RECIST v1.1, оцененное методом обычной компьютерной томографии (КТ)</p> <p>SSTR-положительный результат [<sup>68</sup>Ga]GA-DOТА-TATE позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), демонстрирующий поглощение по крайней мере в одном целевом или нецелевом поражении</p> <p>Отсутствие предшествующего системного лечения ЗС-МРЛ</p> <p>Предоставление опухолевой ткани для поддержки исследовательского анализа биомаркеров</p> <p>Ожидаемая продолжительность жизни <math>\geq 6</math> месяцев</p>
<p><b>Ключевые критерии исключения</b></p>	<p>Участник ранее получал терапию антителом или лекарственным средством против контрольных точек иммунного ответа</p> <p>Активное лептоменингеальное заболевание или неконтролируемые, нелеченные метастазы в мозг</p> <p>Любая крупная хирургическая процедура, требующая общей анестезии <math>\leq 28</math> дней до дня 1 1-го цикла</p> <p>Аномалии в электрокардиограмме (ЭКГ) в момент зачисления или в анамнезе, указывающие на значительный риск для безопасности участвующих в исследовании</p> <p>Известная гиперчувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ исследуемых препаратов</p> <p>Одновременное участие в другом терапевтическом клиническом исследовании</p>
<p><b>Исследуемое лечение</b></p>	<p>В этом исследовании примерно 39 пациентов с мелкоклеточным раком легкого в запущенной стадии будут получать лечение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE (2 введения во ходе индукционного периода на 1-ой и 7-ой неделях; начиная с 13-й недели, каждые 3 недели в продолжение поддерживающего периода вплоть до 4 введений) плюс тислелизумаб (200 мг каждые 3 недели в продолжение всего исследования). Перед началом лечения пациенты получат средство для получения изображения</p>

	<p>[<sup>68</sup>Ga]GA-DOТА-TATE.  [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE, тислелизумаб и [<sup>68</sup>Ga]GA-DOТА-TATE будут предоставлены спонсором. Спонсор также предоставит 2,5%-ный аминокислотный раствор лизина-аргинина для вливаний (если его нельзя приготовить на местах).  Карбоплатин и этопозид будут предоставлены на местах.</p>
<p><b>Оценки эффективности</b></p>	<p>Ответ со стороны опухоли будет оцениваться на местах на основе RECIST 1.1, включая следующие исследования:  КТ/магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной клетки и живота с контрастом каждые 6 недель (±7 дней). Частичный ответ (PR) и полный ответ (CR) должны быть подтверждены повторными исследованиями, выполненными не менее чем через 4 недели после наступления первого соответствия критериям ответа  КТ или МРТ головного мозга (если очаги поражения выявлены на исходном уровне) каждые 6 недель (±7 дней); в противном случае - в зависимости от клинических показаний  Получение изображения органов таза (если очаги поражения выявлены на исходном уровне) каждые 6 недель (±7 дней); в противном случае - в зависимости от клинических показаний  Сканирование всей костной системы тела в соответствии с клиническими показаниями  Локализованная КТ, МРТ или рентгенография костей (если на изображении всего тела обнаружены очаги поражения, которые не видны на КТ или МРТ грудной клетки или брюшной полости на исходном уровне) каждые 6 недель (±7 дней)  КТ/МРТ других участков метастазирования (если очаги поражения выявлены на исходном уровне) каждые 6 недель (±7 дней)  Получение изображений ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ с использованием [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE:  [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE томография ПЭТ при первичном обследовании для получения изображения соматостатиновых рецепторов  Получение изображений для дозиметрии [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE:</p>

	<p>Получение планарного изображения всего тела для оценки дозиметрии на 7-ой неделе</p> <p>Получение изображений ОФЭКТ/КТ для дозиметрических оценок на 7-ой неделе</p> <p>Выживание будет оцениваться каждые 8 недель (или раньше, если это необходимо) независимо от причины прекращения лечения</p>
--	--

## 2. Подробный план исследования

Исследование для каждого участника состоит из периода обследования, периода лечения, который включает период индукционного лечения и период поддерживающего лечения, а также периода последующего наблюдения.

### Период первичного обследования

В течение периода первичного обследования, составляющего вплоть до 28 дней до начала лечения МРЛ, пригодность участника для исследования будет определена в соответствии с критериями включения и исключения, заранее определенными протоколом. Получение изображения с использованием [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE необходимо выполнять как можно скорее во время первичного обследования, чтобы не задерживать включение участника в исследование.

Участники, которые отвечают всем критериям отбора на момент первичного обследования, могут быть включены в исследование. Процесс включения и заказ [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE должны быть выполнены сразу после проверки всех критериев пригодности и подтверждения пригодности участника.

За безопасностью всех участников, получающих [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE, будут следить с помощью специального телефонного звонка через 2 дня после введения [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE на предмет появления НЯ.

### Период лечения

Период лечения будет состоять из индукционного периода и поддерживающего периода. Участники, соответствующие критериям отбора, будут зачислены в когорты из 3-6 участников для получения:

Четырех циклов карбоплатина в пределах площади под фармакокинетической кривой (AUC) 5 в день 1 и этопозиды 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1-3 каждые 3 недели на 1-ой, 4-ой, 7-ой и 10-ой неделях в индукционном периоде

Тислелизумаба по 200 мг в день 1 каждые 3 недели в индукционном и поддерживающем периодах

Двух введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE в ходе индукционного периода: в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе и в день 3 на 7-ой неделе, после чего следует от 1 до 4 введений в ходе поддерживающего периода в день 1 на 13-ой неделе, день 1 на 16-ой неделе, день 1 на 19-ой неделе и день 1 на 22-ой неделе, в зависимости от оцененной дозы.

Ожидается, что в это исследование будет включено в общей сложности около 39

участников. Регистрация когорт не начнется, пока исследователь не получит письменное подтверждение от спонсора о проведенной оценке результатов по предыдущей когорте с разрешением начинать исследование в новой когорте.

В исследовании будет оценено до шести разных комбинаций уровней дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  следующим образом:

Уровень дозы 1 (DL1): 100 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в индукционном периоде и 100 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 2a (DL2a): 150 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 2b (DL2b): 150 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в индукционном периоде и 200 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 3a (DL3a): 200 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 3b (DL3b): 200 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в индукционном периоде и 250 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в поддерживающем периоде.

Уровень дозы 4 (DL4): 250 мКи  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  как в индукционном периоде, так и в поддерживающем периоде.

В случае уровня дозы 1 участники будут получать 4 дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в продолжение поддерживающего периода (т.е. 6 доз  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в целом; суммарная доза 600 мКи). Для более высоких уровней дозы перед введением следующей запланированной дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  будет проведена проверка, которая приведет к превышению суммарной дозы 800 мКи следующим образом:

Для уровня дозы 2a: после 3-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в продолжение поддерживающего периода (т.е. после 5-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в целом)

Для уровня дозы 2b и 3a: после 2-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в продолжение поддерживающего периода (т.е. после 4-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в целом)

Для уровней дозы 3b и 4: после 1-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в течение продолжение поддерживающего периода (т.е. после 3-й дозы  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$  в целом)

Исследователь должен определить наличие:

у участника наблюдаемых свидетельств стабилизации заболевания или реакции со стороны заболевания (т.е. по радиологической оценке или по оценке клинической пользы) хорошей толерантности к лечению с использованием  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ .

Если участник отвечает всем вышеуказанным критериям и соглашается продолжить дальнейшее поддерживающее лечение с использованием  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ , исследователь может предписать еще 1-3 цикла с суммарной дозой  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOТА-TATE}$ , превышающей 800 мКи. Допускается не более 6 циклов радиолигандной терапии (обоснование см. в следующем разделе), что соответствует максимальному дозе 1500 мКи.

Вливание 2,5%-ного аминокислотного раствора лизина-аргинина (AA) необходимо

проводить вместе с каждой дозой [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE для защиты почек в соответствии с инструкцией по применению препарата [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE. Противорвотное средство следует вводить для профилактики тошноты и рвоты, связанной с вливаниями.

Для оценки поглощенных доз в критических органах и опухолевых очагах поражения при более частом введении [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE по сравнению с введением Q8W при подтвержденном указании на GEP-NET, первые три участника в каждом уровне дозы (1, 2а, 3а и 4) будут проходить дополнительную оценку дозиметрии/ФК в течение первой недели после 2-й дозы [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE, т.е. один раз в течение периода лечения для каждого участника исследования. В исключительных случаях, когда для конкретного участника невозможно выполнить дозиметрию после второй дозы [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE, ее необходимо выполнить как можно скорее после более поздней дозы. Дозиметрический анализ при 2-м введении [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE будет использоваться в качестве данных для обоснования более частого режима дозирования при общей оценке участника с позиций безопасности и эффективности.

До 6 дополнительных участников могут быть включены в исследование на уровне дозы, уже протестированном для обеспечения дополнительной безопасности, переносимости и фармакокинетических данных.

Период лечения для каждого участника будет продолжаться до тех пор, пока прогрессирование заболевания не будет подтверждено в соответствии с RECIST 1.1 или лечение прекращено по другой причине. У участников, получавших тислелизумаб в поддерживающем периоде, лечение за пределами оцененного изначально исследователем прогрессирования заболевания, определяемого согласно RECIST v1.1, разрешено при условии, что участник получает клиническую пользу, оцененную исследователем, и переносит исследуемый препарат, а также при выполнении определенных условий.

После получения последней дозы исследуемого препарата посещение, связанное с окончанием лечения, должно состояться в течение 28 дней.

#### Обоснование плана исследования

Несмотря на первоначальный ответ на лечение первой линии прогноз для пациентов с впервые поставленным диагнозом ЗС-МРЛ остается плохим с общей выживаемостью примерно 10-12 месяцев. Существует неудовлетворенная медицинская потребность в новых терапевтических вариантах, которые улучшили бы прогноз для пациентов с этим агрессивным заболеванием.

Экспрессия SSTR при МРЛ была продемонстрирована гистологическими методами и методами визуализации, что предоставляет биологическое обоснование использования радиолигандной терапии с использованием [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE у пациентов с этим типом опухоли (I. Reisinger, K.H. Bohuslavitzki, W. Brenner и др. (1998) J Nucl Med; 39(2):224-7, J.C. Reubi, B. Waser, J.C. Schaer и др. (2001) Eur J Nucl Med; 28(7):836-46, J.M. Lehman, M.D. Hoeksema, J. Staub и др. (2019) Int J Cancer; 144:1104-14). На основании эффективности [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в случае других SSTR-положительных опухолей в

этом исследовании будет оценена комбинация [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE с общепринятым лечением первой линии при ЗС-МРЛ, что должно привести к синергическому противоопухолевому ответу в случае SSTR-положительного ЗС-МРЛ.

Это первое клиническое исследование, в котором будет оценен [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом у пациентов, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ. Основная цель состоит в оценке нескольких доз [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в индукционном и поддерживающем периодах с целью выбора соответствующей дозы в этих условиях. С этой целью в исследовании будут оценены DLT в течение первого цикла [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE и проведено повышение/понижение дозы с использованием байесовского подхода на основе оптимальных интервалов (BOIN) (S. Liu, Y. Yuan (2015) Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials; 64(3):507-23; Y. Yuan, K.R. Hess, S.G. Hilsenbeck и др. (2016) Clin Cancer Res; 22(17):4291-301).

Вторичные цели исследования были выбраны с целью оценки общей безопасности [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в этих новых условиях и для оценки предварительных признаков противоопухолевой активности используемой комбинации. Для оценки противоопухолевой активности будут оцениваться выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ), общая частота ответов (ОЧО) и DoR (продолжительность ответа), поскольку они являются наиболее значимыми конечными точками. Кроме того, поскольку [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE является радиолигандным соединением, будут оценены его дозиметрия и фармакокинетика. Оценка экспрессии SSTR будет проведена как часть исследовательских целей.

Данное исследование спланировано в виде нерандомизированного открытого исследования, что считается подходящим форматом для исследования фазы I повышения дозы. В качестве стандартного подхода к испытаниям фазы I у онкологических пациентов исследование будет проводиться в нескольких центрах в нескольких странах.

Таким образом, это многоцентровое открытое клиническое исследование установит безопасную и хорошо переносимую дозу [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом в ходе периода индукционного лечения и с тислелизумабом в периоде поддерживающего лечения у участников, которым впервые поставлен диагноз ЗС-МРЛ. Кроме того, будет исследована безопасность, предварительная противоопухолевая активность, фармакокинетика и дозиметрия [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE в условиях такой комбинации.

Обоснование дозы/режима и продолжительности лечения

### **Обоснование выбора дозы и схемы введения [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE**

Утвержденный режим приема препарата [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOТА-TATE для взрослых при подтвержденном указании на GEP-NET состоит из 4 доз (7,4 ГБк/200 мКи каждая), вводимых каждые 8 недель (суммарная доза: 29,6 ГБк/800 мКи). Было показано, что этот режим был безопасным и привел к значительному улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и качества жизни у пациентов с GEP-NET (J. Strosberg, O. Leeuwenkamp, M.K. Siddiqui (2021) Cancer Treat Rev; 93:102141; J. Strosberg, E. Wolin, B.

ChaSen и др. (2018). *J Clin Oncol*; 36(25):2578-84).

В отличие от хорошо дифференцированного GEP-NET, который обычно имеет латентное течение, ЗС-МРЛ представляет собой очень агрессивное заболевание, при котором пациенты быстро прогрессируют даже при лечении по установленным терапевтическим схемам. В исследовании IMPower133 ВБП у пациентов из группы тезолизумаба составляла 5,2 месяца (L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szcześna и др. (2018) *N Engl J Med*; 379(23):2220-9), а в исследовании CASPIAN у пациентов из группы дурвалумаба ВБП составила 5,1 месяца (L.Paz-Ares, M. Dvorkin, Y. Chen и др. (2019) *Lancet*; 394:1929-39). Из-за короткого ВБП в этой популяции пациентов считается, что стандартный интервал в 8 недель между дозами [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE не позволит доставить суммарную радиоактивную дозу, которая будет эффективной. Поэтому интервалы между введением [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE в данном исследовании сокращены. Из-за потенциальной перекрывающейся токсичности комбинированного режима в ходе индукционного периода в отношении костного мозга, будет оценен режим введений каждые 6 недель, в то время как в ходе поддерживающего периода, когда химиотерапия не проводится, интервалы между дозами [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE сокращаются до 3-х недель. Режим дозирования Q3W также синхронизирован со схемой лечения тислелизумабом.

Поскольку это первое исследование [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE в сочетании с карбоплатином, этопозидом и тислелизумабом на пациентах с ЗС-МРЛ, чтобы свести к минимуму риски перекрывающейся токсичности, начальная доза для 1<sup>-й</sup> когорты была выбрана на уровне 100 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE в течение как индукционного, так и поддерживающего периодов. Начальная доза 100 мКи обоснована данными исследования фазы II, где эту дозу оценивали у пациентов, ранее получавших химиотерапию, радиолигандную терапию, у которых наблюдаются факторы риска или аномальная функция почек и костного мозга, которые тем не менее показали благоприятную переносимость (G. Paganelli, M. Sansovini, A. Ambrosetti и др. (2014) *Eur J Nucl Med MOL Imaging*; 41:1845-51). В этом исследовании доза 100 мКи (по сравнению с одобренной дозой 200 мКи [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE) уменьшила поглощенную дозу облучения в критических органах при сохранении эффективности. Кроме того, 100 мКи - это уровень снижения дозы, применяемый для контроля над токсичностью с использованием [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE ([<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE Investigator Brochure).

Принимая во внимание благоприятный профиль безопасности при 800 мКи, возможность превышения суммарной дозы 800 мКи может быть рассмотрена у пациентов с МРЛ ввиду агрессивного характера заболевания и разных прогнозов для пациентов с МРЛ и GEP-NET, что отражено в медиане общей выживаемости 12,3 месяцев при ЗС-МРЛ (L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szcześna и др. (2018) *N Engl J Med*; 379(23):2220-9) по сравнению с 48 месяцев при GEP-NET (J. Strosberg, M. Caplin, P. Kunz и др. (2021) Final overall survival in the phase 3 NETTER-1 study of lutetium-177-DOTATATE in patients with midgut neuroendocrine tumors [4112]. Стеновый доклад, представленный на ежегодном

собрании Американского общества клинической онкологии, проводимом удаленно 4-8 июня 2021 года). Кроме того, в литературе появляется все больше доказательств того, что дополнительные дозы [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE могут быть введены при необходимости без дополнительных сигналов безопасности, указывая на то, что суммарная доза в 800 мКи может быть превышена для максимальной пользы без ущерба для безопасности с учетом тщательной оценки особенностей пациента (J. Strosberg, O. Leeuwenkamp, M.K. Siddiqui (2021) *Cancer Treat Rev*; 93:102141). Таким образом, количество введений [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE может варьироваться в зависимости от оцененного уровня дозы, мнения врача и переносимости пациента.

Недавно был проведен популяционный анализ взрослой популяции пациентов из двух исследований (Erasmus и NETTER-1) для выявления имеющих влияние на дозиметрию почек и костного мозга ковариатов. Результаты показали значительное влияние функции почек и дозы на дозиметрию в почках и костном мозге, что согласуется с публикацией Svensson (J. Svensson, G. Berg, B. Wengberg и др. (2015) *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 42:947-55). В двух исследованиях оценку дозиметрии проводили после первой дозы и [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE вводили в среднем каждые 8 недель. Учитывая тот факт, что выведение [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE происходит в основном через почки, что метаболизация очень низка (если таковая имеется), и то, что препарат не взаимодействует с транспортерами лекарств, ожидается, что его распределение и поглощение здоровыми тканями у пациентов с МРЛ не будет существенно отличаться от этих показателей у пациентов с GEP-NET. В настоящем исследовании частота введений препарата увеличивается и может влиять на острую токсичность, например, на время восстановления костного мозга (КМ). Таким образом, предлагается проводить оценку дозиметрии после второго введения, а не после первого, чтобы оценить корреляцию более частого режима введения с дозиметрией и острой токсичностью (т.е. временем до восстановления КМ).

#### **Обоснование выбора химиотерапии и дозы и схемы введения тислелизумаба**

Дозы и схема введения всех химиотерапевтических препаратов основаны на прилагаемой инструкции для продукта, литературе и местных рекомендациях.

В случае тислелизумаба фармакокинетика, безопасность и эффективность данных, полученных в первом исследовании на человеке BGB-A317\_Study\_001, а также других данных клинических исследований, были проанализированы в совокупности для определения рекомендуемой дозы для ключевых исследований. Для дальнейшей оценки была выбрана фиксированная доза 200 мг, внутривенно один раз в 3 недели.

Показатели нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением и наблюдавшихся у пациентов, получавших 2 мг/кг и 5 мг/кг один раз в 2 недели и один раз в 3 недели, были сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии явной зависимости от дозы при этих режимах. Аналогичным образом, подтвержденные общие показатели ответов (ОЧО) у пациентов, получавших по 2 мг/кг и 5 мг/кг тислелизумаба один раз в 2 недели, варьировались от 10% до 15% по сравнению с

диапазоном от 15% до 38% для пациентов, получавших лечение по 2 мг/кг и 5 мг/кг каждые 3 недели.

Согласно фармакокинетическим данным BGB-A317\_Study\_001, фаза IA, CL тислелизумаба не зависит от массы тела, этнической принадлежности и пола, и наблюдаемое содержание в сыворотке крови при дозе 200 мг снизилось до значений между содержанием в сыворотке крови, наблюдаемым после доз 2 мг/кг и 5 мг/кг (диапазон доз с сопоставимыми показателями безопасности и эффективности).

Кроме того, в когорте с фиксированной дозой 200 мг (BGB-A317\_Study\_001, Фаза IA, Часть 3) не наблюдалось непредвиденных нежелательных явлений, связанных с лечением, по сравнению с когортами с дозами на основе массы тела. Из оцениваемых пациентов, получавших лечение (n=13), 3 пациента (23%) имели наилучший общий ответ (НОО) частичного ответа (ЧО), 4 пациента (31%) имели НОО стабильного заболевания, и 6 пациентов (46%) имели НОО прогрессирующего заболевания (ПЗ). Таким образом ожидается, что клиническая активность с управляемым и переносимым профилем безопасности будет сохраняться у пациентов, получающих тислелизумаб по 200 мг один раз каждые 3 недели.

Кроме того, в фазе II исследования тислелизумаба в сочетании с химиотерапией на основе платины в качестве первой линии лечения прогрессирующего рака легких все пациенты получали тислелизумаб по 200 мг в сочетании с 4-6 циклами платинового дублета. Было продемонстрировано обнадеживающее противоопухолевое действие, включая группу пациентов с МРЛ; препарат, как правило, хорошо переносился, и различные иммунные и клеточные профили экспрессии генов были связаны с эффективностью во всех когортах (Z. Wang, J. Zhao, Z. Ma и др. (2020) исследование фазы 2 тислелизумаба в сочетании с химиотерапией на основе платины в качестве лечения первой линии рака легких у китайских пациентов. *Lung Cancer*; 147:259-68).

В заключение, основываясь на вышеприведенном обосновании, в этом исследовании 3С-МРЛ для тислелизумаба была выбрана установленная доза 200 мг.

Лечение тислелизумабом в этом исследовании будет продолжаться до начала прогрессирования заболевания. Тем не менее, отобранному участнику будет разрешено продолжать лечение тислелизумабом за пределами рентгенографического прогрессирования в соответствии с RECIST v1.1. С учетом того, что терапия 3С-МРЛ второй линии имеет неблагоприятный профиль пользы-риска, проявляющийся плохой эффективностью и высокой токсичностью, и что вероятно псевдопрогрессия/ опухолевая-иммунная инфильтрация в результате иммунотерапии, что может быть отражено ошибочно при первоначальной рентгенографической оценке, лечения участников за пределами рентгенографического прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST v1.1 может быть рассмотрено по усмотрению исследователя и после обсуждения с медицинским наблюдателем. За участниками, продолжающими лечение за пределами рентгенографического прогрессирования заболевания в соответствии с RECIST v1.1, будет вестись тщательное клиническое наблюдение, и оценка опухоли будет

продолжаться, как запланировано, до тех пор, пока есть клиническая польза.

#### Обоснование выбора комбинированных лекарственных средств

В этом исследовании [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE будет вводиться в сочетании с принятой комбинацией химиотерапии на основе платины и ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Как обсуждалось выше, у пациентов с ЗС-МРЛ существует значительная неудовлетворенная потребность в новых средствах с новыми механизмами действия и неперекрывающейся токсичностью, которые могут сочетаться с уже принятыми видами лечения. Несколько целевых средств, которые были исследованы в течение последних 2 десятилетий, включая те, которые нацелены на тирозинкиназы (ТКИ), такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) ТКИ и BCR-ABL ТКИ, мишень млекопитающих сигнального пути рапамицина (mTOR) и сигнальный путь сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) не показали преимуществ для выживаемости при этом заболевании (H. Mamdani, R. Induru, S.I. Jalal (2015) *Transl Lung Cancer Res*; 4(5):533-44). Платиновая химиотерапия (карбоплатин или цисплатин) с этопозидом остается стандартным лечением при МРЛ в течение более чем 2 десятилетий (A.F. Farago, F.K. Keane (2018) *Transl Lung Cancer Res*; 7(1):69-79).

В последнее время в стандартную схему лечения были добавлены ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Комбинация атезолизумаба плюс карбоплатин-этопозид (С/Е), за которыми следовал атезолизумаб в поддерживающем периоде, показала улучшение ОВ по сравнению с С/Е примерно на 2 месяца (12,3 месяца по сравнению с 10,3 месяца, HR=0,70, p=0,007) и ВБП примерно на 1 месяц (5,2 месяца по сравнению с 4,3 месяца, HR=0,77, p=0,02) (L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczesna и др. (2018) *N Engl J Med*; 379(23):2220-9). Исходя из этого, эта комбинация была одобрена для лечения первой линии (1L) при ЗС-МРЛ Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Аналогичным образом, результаты рандомизированного исследования CASPIAN фазы III со средним общим улучшением выживаемости от 10,3 до 13,0 месяцев также недавно привели к одобрению со стороны FDA и EMA применения комбинации ингибитора PD-L1, дурвалумаба плюс препараты платины и этопозид для лечения 1L ЗС-МРЛ (L. Paz-Ares, M. Dvorkin, Y. Chen и др. (2019) *Lancet*; 394:1929-39).

В настоящее время стандартом лечения первой линии для пациентов с ЗС-МРЛ является химиотерапия на основе платины (цисплатин или карбоплатин) плюс этопозид в течение 4 циклов в сочетании с ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа (атезолизумаб или дурвалумаб) (NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer Version 3,2021; A.M.C. Dingemans, M. Fruh, A. Ardizzoni и др. (2021) *Ann Oncol*; 32(7):839-53). Однако, несмотря на добавление иммунотерапии в первой линии (1L) лечения, ЗС-МРЛ все еще является неизлечимым заболеванием. Поскольку МРЛ является радиочувствительной опухолью нейроэндокринного происхождения с умеренной до высокой экспрессией мишени - рецептора SSTR-2, доклинические и клинические данные подтверждают необходимость исследования нацеленной радиолигандной терапии с

использованием [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE в сочетании с карбоплатином и этопозидом и ингибитором контрольных точек иммунного ответа с целью улучшения клинических результатов у пациентов с ЗС-МРЛ в условиях первой линии клинического лечения.

Выбор тислелизумаба в качестве ингибитора контрольных точек иммунного ответа в комбинированной схеме основан на данных клинических исследований тислелизумаба, которые показали, что тислелизумаб сравним с другими ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с точки зрения безопасности и предварительной действенности у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями. Кроме того, было показано, что комбинация тислелизумаба и различных стандартных химиотерапий при лечении первой линии рака легких не приводит к новым сигналам о проблемах с безопасностью по сравнению с другими ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в сочетании с химиотерапией. В ходе фазы II исследования тислелизумаба в сочетании с химиотерапией на основе платины в качестве первой линии лечения пациентов с раком легких (BGB-A317-206) группа из 17 пациентов с МРЛ получала тислелизумаб (Q3W в 1-й день) плюс цисплатин/карбоплатин (Q3W в 1-й день) и этопозид (Q3W в 1, 2-й и 3-й день). Было продемонстрировано обнадеживающее противоопухолевое действие, с ОЧО 77% медианной ВБП 6,9 месяца, и медианной ОВ 15,6 месяца. Режим хорошо переносился, и различные иммунные и клеточные профили экспрессии генов были связаны с эффективностью во всех когортах (Z. Wang, J. Zhao, Z. Ma и др. (2020) Lung cancer; 147:259-68).

В настоящее время тислелизумаб исследуется в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании фазы III (BGB-A317-312) для сравнения эффективности тислелизумаба плюс цисплатин или карбоплатин плюс этопозид и плацебо плюс цисплатин или карбоплатин плюс этопозид (Arm B) в качестве лечения первой линии примерно у 364 пациентов с нелеченой ЗС-МРЛ. Хотя результаты исследования еще не объявлены, согласно данным, собранным из предыдущих исследований, независимо от применения в виде монотерапии или в сочетании с химиотерапией на основе платины, у тислелизумаба был установлен управляемый профиль безопасности с наиболее распространенными побочными эффектами, согласующимися с известным классом побочных эффектов других антител к PD-1.

В дополнение к противораковым средствам в данном исследовании в качестве реагента ПЭТ для получения изображения будет использован [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE. Выбор этого соединения основан на механизме действия [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE и [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE - лечебно-диагностической пары, нацеленной на рецепторы SSTR, обеспечивающей получение изображения мишени и нацеленную радиотерапию.

### 3. Лекарственные средства для применения в клиническом исследовании

*Таблица 1. Поставка исследуемых лекарственных средств*

Исследуемое лекарственное	Фармацевтическая лекарственная форма	Путь введения	Спонсор (международный)
---------------------------	--------------------------------------	---------------	-------------------------

средство			или местный)
[ <sup>177</sup> Lu]Lu-DOТА-TATE	Раствор для вливания (7,4 ГБк на флакон)	Внутривенное применение	Спонсор (глобальный)
Тислелизумаб	Раствор для вливания (100 мг в 10 мл изотонического раствора)	Внутривенное применение	Спонсор (глобальный)
[ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOТА-TATE	Комплект радиофармацевтического препарата (40 мкг на комплект)	Внутривенное применение	Спонсор (глобальный)

### [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE

Lutathera<sup>®</sup> является стерильным радиофармацевтическим препаратом, поставляемым в качестве готового к использованию раствора для вливания, содержащего [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE с объемной активностью 370 МБк/мл на контрольную дату и время (время калибровки (tc)). Общий объем радиоактивности на флакон с одной дозой составляет 7400 МБк/7,4 ГБк (200 мКи) ± 10% на момент и дату вливания.

### Тислелизумаб

Тислелизумаб представляет собой моноклональное антитело, разработанное для внутривенной инъекции в одноразовом флаконе (20R Glass, United States Pharmacopeia [USP] Type I), содержащее в общей сложности 100 мг антитела в 10 мл изотонического раствора. Тислелизумаб асептически заполняли в одноразовый стеклянный флакон с резиновой пробкой и закрывали алюминиевым откидным уплотнительным колпачком. Каждый флакон упакован в одну картонную коробку.

Тислелизумаб по 200 мг будет вводиться в первый день каждого 21-дневного цикла (один раз в 3 недели).

### [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE

NETSPOT<sup>®</sup> представляет собой комплект радиофармацевтического препарата [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE, содержащий 40 мкг DOТА-TATE. В этом исследовании [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE будет использован в качестве средства для получения изображения для охарактеризации SSTR во время первичного обследования.

После мечения радиоактивным галлием (<sup>68</sup>Ga) он служит радиоактивным диагностическим средством в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для локализации положительных по соматостатиновому рецептору опухолей.

У взрослых рекомендуемое количество радиоактивности для получения изображения ПЭТ составляет 2 МБк/кг массы тела (0,054 мКи/кг) при минимальной дозе 100 МБк (2,7 мКи) и максимальной дозе 200 МБк (5,4 мКи).

После восстановления препарата [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOТА-TATE будет введен с помощью медленной внутривенной инъекции. Изображения можно получать через 40-90 минут

после внутривенного введения. Все участники будут просканированы в течение периода первичного обследования.

### Химиотерапия (карбоплатин и этопозид)

Карбоплатин и этопозид являются частью стандарта лечения в целевой группе пациентов и поэтому не рассматриваются в качестве исследуемых средств в данном исследовании.

Участники будут проходить внутривенное лечение карбоплатином в области AUC 5 и этопозидом  $100 \text{ мг/м}^2$  в день 1 каждого 21-дневного цикла от цикла 1 до цикла 4 в продолжение индукционного периода. Этопозид  $100 \text{ мг/м}^2$  в/в также будет вводиться в дни 2 и 3 в каждом из 4 циклов.

Препараты должны вводиться последовательно в день 1. Сроки и последовательность введения тислелизумаба и химиотерапии см. в таблице 2.

Таблица 2 сроки введения дозы Тислелизумаба и химиотерапии

Порядок введения	Исследуемый препарат	Доза (путь введения)	Индукционный период	Поддерживающий период
Первый	Тислелизумаб	200 мг (в/в)	День 1 каждого 21-дневного цикла: Продолжительность вливания более 60 минут (ожидание $\geq 60$ минут перед химиотерапией в цикле 2 и затем ожидание $\geq 30$ минут перед химиотерапией)	День 1 каждого 21-дневного цикла; продолжительность вливания более 30 минут
Второй	Карбоплатин	AUC 5 (в/в)	День 1 каждого 21-дневного цикла: Продолжительность вливания 15-60 минут, чтобы достичь AUC 5 мг/мл/мин (дозировка рецептуры Calvert)	Н/П
Третий	Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup>	День 1 - день 3 каждого	Н/П

(в/в)	21-дневного цикла
	Продолжительность
	вливания более 60
	минут

В дни, когда [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE вводят вместе с другими исследуемыми препаратами, [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE всегда будет вводиться последним.

#### **Дополнительные средства лечения в исследовании**

Участники получают 2,5%-ный аминокислотный раствор Lys-Arg для вливания для защиты почек при каждом введении [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE.

2,5%-ный раствор Lys-Arg необходимо вводить внутривенно со скоростью вливания 250 мл/ч. Вливание следует начинать за 30 минут до начала вливания [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE и продолжать в течение 4 часов (допускается продление до 6 часов в случае побочных реакций, требующих прерывания вливания или замедления скорости вливания).

Состав 2,5%-ного раствора Lys-Arg показан ниже.

Таблица 3. 2,5%-ный состав раствора Lys-Arg

Компонент	Количество/ 1000 мл
L-лизин HCL	25g*
L-аргинин HCl	25g**
Хлорид натрия 9 мг/мл (0,9%) раствор для инъекций или вода для инъекций	1L

\* эквивалентно 20,0 г лизина

\*\*эквивалентно 20,7 г аргинина

В день каждого лечения с использованием [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE перед началом вливания 2,5%-ного раствора Lys-Arg необходимо провести болюсное внутривенное введение противорвотного средства с достаточным временем для подготовки в соответствии с местными предписаниями. Выбор противорвотных средств осуществляется на усмотрение исследователя в соответствии с ведомственными нормами (предлагаемые варианты: Гранизетрон (3 мг), или Ондансетрон (8 мг), или Тропизетрон (5 мг)). Стероиды следует избегать в качестве профилактического противорвотного лечения, если это возможно, из-за потенциальной понижающей регуляции рецептора соматостатина.

План клинического исследования представлен на фигуре 1

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мелкоклеточного рака легких (МРЛ), в частности запущенной стадии мелкоклеточного рака легких (ЗС-МРЛ), у нуждающегося в этом человека, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества радиофармацевтического соединения, содержащего молекулу, связывающуюся с рецептором соматостатина, совместно, предпочтительно одновременно, с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких химиотерапевтических средств.

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 к комплексообразованию с указанным радионуклидом;

S представляет собой необязательный спейсер между C и P, ковалентно присоединенный к ним;

P представляет собой пептид, связывающий рецептор соматостатина, ковалентно присоединенный к C прямо или косвенно через S.

3. Способ по п. 2, где M выбирают из  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{165}\text{Er}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{166}\text{Dy}$ ,  $^{199}\text{Au}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{151}\text{Pm}$ ,  $^{142}\text{Pr}$ ,  $^{143}\text{Pr}$ ,  $^{76}\text{As}$ ,  $^{111}\text{Ag}$  и  $^{47}\text{Sc}$ , предпочтительно -  $^{177}\text{Lu}$ .

4. Способ по п. 2 или п. 3, где C выбирают из хелатирующего средства DOTA (тетраксетана), тризоксетана, DOTAGA, DTPA, NTA, EDTA, DO3A, TETA, NOTA, NOTAGA, NODAGA, NODAPA и AAZTA (например, AAZTA5), предпочтительное хелатирующее средство представляет собой DOTA, DOTAGA, NOTA или DTPA, и более предпочтительным хелатирующим средством является DOTA.

5. Способ по любому из пп. 1-4, где P выбирают из октреотида, октреотата, сатореотида, ланреотида, вапреотида и пазиреотида, предпочтительно выбирают из октреотида и октреотата.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где радиофармацевтическое соединение выбирают из DOTA-OC, DOTA-TOC (эдоотреотида), DOTA-NOC, DOTA-TATE (оксодоотреотида), сатореотида тетраксетана, DOTA-LAN и DOTA-VAP, предпочтительно выбрано из DOTA-TOC и DOTA-TATE, более предпочтительно оно представляет собой DOTA-TATE.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где радиофармацевтическое соединение представляет собой  $^{177}\text{Lu}[\text{Lu-DOTA-TOC}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -эдоотреотид) или  $^{177}\text{Lu}[\text{Lu-DOTA-TATE}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодоотреотид), более предпочтительно -  $^{177}\text{Lu}[\text{Lu-DOTA-TATE}$  ( $^{177}\text{Lu}$ -оксодоотреотид).

8. Способ по любому из пп. 1-7, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение для МРЛ, в частности для ЗС-МРЛ, в частности, указанный

субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности, для лечения ЗС-МРЛ.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где указанному субъекту диагноз МРЛ, в частности ЗС-МРЛ, поставлен впервые.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где указанного субъекта выбирают для лечения путем получения изображения с помощью ОФЭКТ/КТ, или ПЭТ/КТ, или ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/МРТ с использованием того же органического соединения, которое применяют для радиофармацевтического лечения, но с радиоактивным металлом, подходящим для получения изображения, предпочтительно с  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  или  $^{64}\text{Cu}$ , более предпочтительно - с  $^{68}\text{Ga}$ .

11. Способ по любому из пп. 1-10, где у указанного субъекта выявлен положительный результат в отношении SSTR, который получен путем получения изображения с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по меньшей мере в одном целевом или нецелевом поражении, предпочтительно с помощью получения изображения [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOТА-TATE ПЭТ.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где указанный один или несколько химиотерапевтических средств включают карбоплатин и этопозид.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят 1-8 раз, предпочтительно - 2-7 раз, например, 4-6 раз, при этом между каждыми двумя введениями указанного радиофармацевтического соединения есть интервал лечения.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где каждое введение указанного радиофармацевтического соединения включает интервал лечения продолжительностью 2 недели, или 3 недели, или 4 недели, или 5 недель, или даже 6 недель, предпочтительно 3 и/или 6 недель.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий поддерживающий период после индукционного периода, включающий 1-4 введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно каждые 3 недели.

17. Способ по любому из пп. 1-16, включающий совместное, предпочтительно одновременное, введение терапевтически эффективного количества еще одного или двух иммуноонкологических (I-O) терапевтических средств, предпочтительно выбираемых из группы, состоящей из ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1 или ингибиторов CTLA4,

ингибиторов LAG-3, ингибиторов TIM-3, ингибиторов TIGIT, антагонистов GITR, ингибиторов TGF- $\beta$ , комплексов IL15/IL15RA, комплексов CD40/CD40L, ингибиторов OX40, комплексов 4-1BB/CD137, ингибиторов ICOS, ингибиторов CD47, ингибиторов VISTA, ингибиторов GD-2 и ингибиторов B7/H3, цитокинов (например, интерферона, интерлейкина), клеточной иммунотерапии и противораковых вакцин, более предпочтительно они представляют собой ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1 или ингибиторы CTLA4 или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы, используемые в данном документе, представляют собой антитела.

18. Способ по п.17, где

(i) указанное одно или несколько химиотерапевтических средств вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения указанного радиофармацевтического соединения, предпочтительно проводить первое введение указанного радиофармацевтического соединения на 1-ой неделе первого введения химиотерапевтического средства, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение указанного радиофармацевтического соединения проводить между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) упомянутое иммуноонкологическое средство вводят совместно, предпочтительно одновременно, с указанным химиотерапевтическим средством на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения химиотерапевтического средства и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий поддерживающий период после индукционного периода, включающий

(iii) от 1 до 4 введений указанного радиофармацевтического соединения каждые 3 недели и

(iv) от 1 до 4 введений указанного иммуноонкологического средства каждые 3 недели.

20. Способ по любому из пп. 17-19, где указанные ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4 выбраны из группы, состоящей из антител к PD1, к PD-L1 или к CTLA-4, например, из группы, состоящей из ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), ипилиумаба, PDR001/спарталиумаба (Novartis), китруды/пембролиумаба/МК-3475/ламбролиумаба (Merk & Co), пидилиумаба, дурвалумаба/MEDI4736, атезолиумаба/MPDL3280A/тецентрика/RG7446 (Roche), авелумаба, MEDI0680 (AMP-514, MedImmune), REGN2810/цемиплимаба (Regeneron), TSR-042/достарлимаба/достарлимаба-gly (Tesar), PF-06801591/сананлимаба (Pfizer), BGB-A317/тислелиумаба (Beigene), BGB-108, INCSHR1210/камрелиумаба (Incyte) и AMP-224 (Amplimmune).

21. Способ по п.19, где указанный ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA-4 представляет собой тислелиумаб, и его предпочтительно вводят в дозе примерно 200 мг или примерно 300 мг.

22. Способ по любому из пп. 1-20, где указанный субъект ранее не получал систематическое лечение МРЛ, в частности, лечение ЗС-МРЛ, в частности, указанный

субъект ранее не получал химиотерапию для лечения МРЛ, в частности для лечения ЗС-МРЛ, где указанное радиофармацевтическое соединение представляет собой [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE, указанное одно или несколько химиотерапевтических средств представляет собой карбоплатин (предпочтительно карбоплатин в области AUC 5 в день 1 каждого 3-недельного цикла) и этопозид (предпочтительно вводимый в суточной дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1, 2 и 3 каждого 3-недельного цикла), и указанное применение дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества тислелизумаба совместно, предпочтительно одновременно, с введением [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE.

23. Способ согласно варианту осуществления 22, где

(i) указанный карбоплатин и этопозид вводят совместно, предпочтительно одновременно, в течение индукционного периода, включающего два введения [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE, предпочтительно первое введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE осуществлять на 1-ой неделе после первого введения карбоплатина и/или этопозидов, например, в день 3, 4 или 5 на 1-ой неделе, и второе введение [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE осуществлять между 6-ой неделей и 8-ой неделей, предпочтительно - на 7-ой неделе, и

(ii) тислелизумаб вводят совместно, предпочтительно одновременно, с карбоплатином и этопозидом на 1-ой неделе, предпочтительно в день первого введения карбоплатина и каждые 3 недели в течение индукционного периода.

24. Способ по п. 23, который дополнительно включает поддерживающий период после индукционного периода, включающий

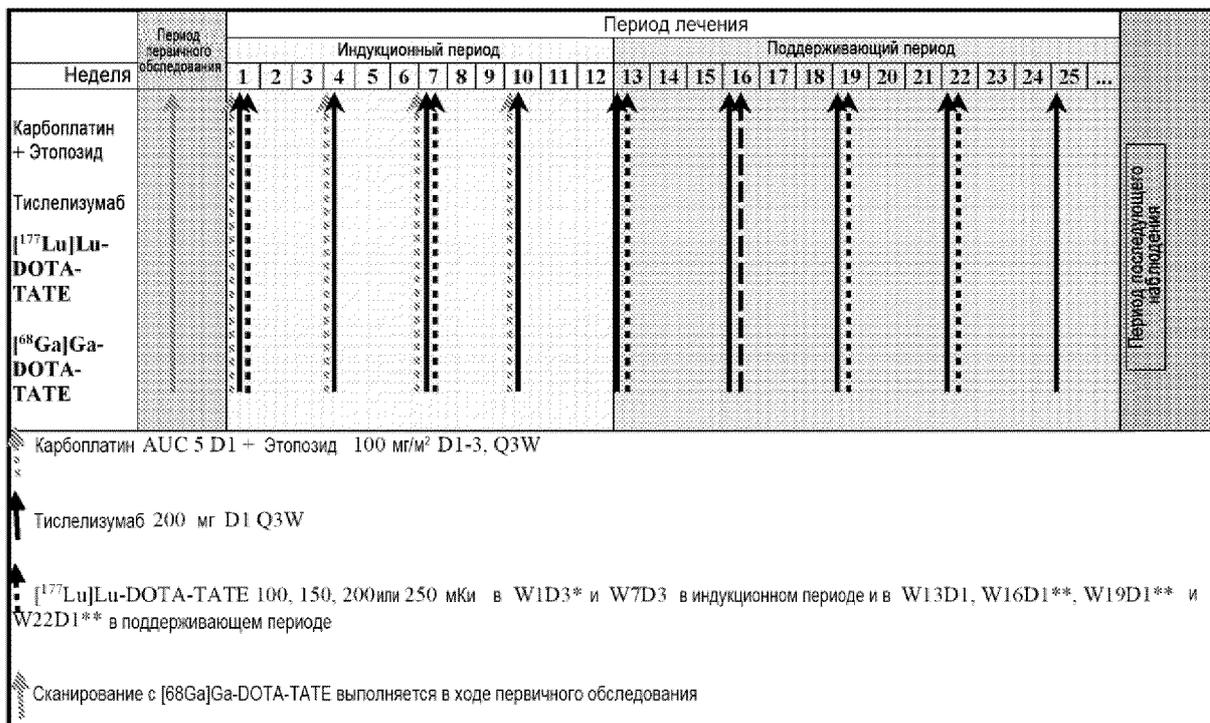
(iii) от 1 до 4 введений [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOТА-TATE каждые 3 недели и

(iv) от 1 до 4 введений препарата тислелизумаб каждые 3 недели.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где указанное радиофармацевтическое соединение вводят в дозе (т.е. суточной дозе, дозе для каждого введения, некумулятивной 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 - примерно 3,7 ГБк (100 мКи), 5,55 ГБк (150 мКи), 7,4 ГБк (200 мКи) или 9,25 ГБк (250 мКи).

По доверенности

1/1



ФИГ. 1