

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290761 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.08

(22) Дата подачи заявки
2020.09.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/4995* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(54) ЛУРБИНЕКТЕДИН В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ

(31) 19382749.0

(32) 2019.09.03

(33) EP

(86) PCT/EP2020/074689

(87) WO 2021/043949 2021.03.11

(71) Заявитель:
ФАРМА МАР, С.А. (ES)

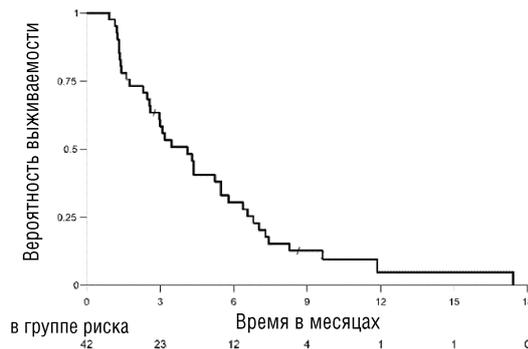
(72) Изобретатель:

Метаксас Иоаннис, Вон Моос Роджер
(CH)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлено применение лурбинектедина в лечении злокачественной мезотелиомы.



A1

202290761

202290761

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573336EA/042

ЛУРБИНЕКТЕДИН В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лечению рака и, в частности, к лечению злокачественной мезотелиомы с использованием лурбинектедина.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Злокачественная мезотелиома является заболеванием, при котором злокачественные (раковые) клетки обнаруживаются в плевре (тонком слое ткани, выстилающем грудную полость и покрывающем легкие) или брюшине (тонком слое ткани, выстилающей брюшную полость и покрывающей большую часть органов брюшной полости). Злокачественная мезотелиома плевры (МРМ) является относительно редкой, но агрессивной. МРМ тесно связана с воздействием асбеста, причем эта связь была впервые описана в начале 60-х годов. Поскольку латентный период может составлять от 30 до 50 лет, и поскольку асбест до недавнего времени использовался в западных странах во множестве областей применения, таких как домашняя изоляция, ожидается, что пик заболеваемости мезотелиомой достигнет пика в ближайшее десятилетие. Симптомы МРМ включают одышку, кашель, боль в груди, усталость, лихорадку и потерю веса. Как только она развивается, МРМ обычно ассоциируется с плохой выживаемостью. Однако, продолжительность выживания зависит от таких факторов, как размер опухоли на момент постановки диагноза («стадия опухоли»), тип мезотелиомы и ответ пациента на лечение. Хотя мезотелиома обычно неизлечима, продолжительность выживания может варьироваться от нескольких месяцев до пары лет. Лечение этого рака зависит от того, насколько далеко распространился рак после того, как он был диагностирован. Целью лечения может быть «излечение», т. е. устранение всего заболевания, или «паллиатив», т. е. облегчение симптомов. Целью лечения может быть уменьшение опухолевой нагрузки и/или замедление прогрессирования заболевания.

Химиотерапия платиной-пеметрекседом с или без хирургического вмешательства и, возможно, дополнительная радиационная терапия считаются стандартной терапией первой линии для МРМ. Тем не менее, даже такое трехмодальное лечение обеспечивает выживаемость без прогрессирования (PFS) менее 12 месяцев, что фактически делает МРМ неизлечимым заболеванием для большинства пациентов.

С другой стороны, большая часть прогрессирующих пациентов остается в хорошем состоянии для дальнейшего системного лечения. Наиболее часто используемыми агентами являются навельбин или гемцитабин, но это решение вряд ли основано на доказательствах, поскольку более ранние и современные испытания неоднократно демонстрировали умеренную активность обоих соединений с частотой ответа менее 10%, медианой PFS не более 2-3 месяцев и общей выживаемостью (OS) менее 9 месяцев.

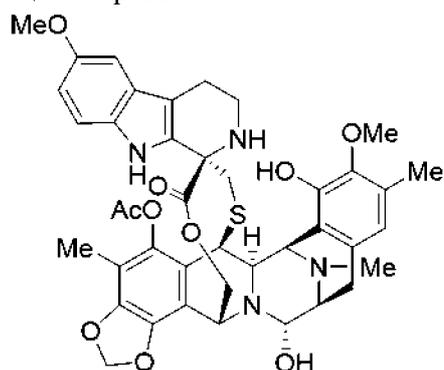
Было проведено множество клинических испытаний с новыми агентами для улучшения результатов прогрессирующей МРМ. Подавляющее большинство из них не

смогли предоставить значимое «стандартное» лечение второй линии, поскольку результаты снова были неутешительными (ответ конститутивно <10%, PFS <3 месяцев и OS в лучшем случае 10 месяцев), как сообщает Buikhuisen et al. (Lung Cancer, 2015, 89, 223-231). Интересный результат наблюдался только у пеметрексед-наивных пациентов, получавших пеметрексед при прогрессировании заболевания, но после того, как эта молекула стала стандартной терапией первой линии, ее роль в качестве повторной провокации стала более неясной, и ретроспективные исследования теперь указывают на ее использование в основном в случаях с явно длительным PFS на предшествующем пеметрекседе.

С появлением иммунотерапии, в нескольких исследованиях изучалась роль анти-PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 антител. Хотя данные ранних испытаний фазы I/II являются многообещающими, как описано Scherpereel et al. (Lancet Oncol in press, 2018) и Disselhorst et al. (Lancet Respir Med in press, 2018), другие исследования иммунотерапии и ретроспективный анализ ставят под сомнение ее роль, как описывают Metaxas (J. Thor. Oncol. 2018 Nov; 13(11): 1784-1791) и Maio (Lancet Oncol, 2017, 18, 1261-1273).

В любом случае, все эти данные подчеркивают высокую неудовлетворенную медицинскую потребность в новых подходах к лечению злокачественной мезотелиомы, особенно MPM, особенно прогрессирующей MPM. Поэтому срочно необходима разработка новых способов лечения и средств для лечения пациентов, страдающих этим заболеванием.

Лурбинектедин, также известный как PM01183 и первоначально называемый триптамицидином, представляет собой синтетическое противоопухолевое соединение и является объектом WO 03/014127. Химическая структура лурбинектедина представлена следующим образом:



Лурбинектедин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении линий солидных и не солидных опухолевых клеток, а также значительную активность *in vivo* в отношении нескольких ксенотрансплантированных линий опухолевых клеток человека у мышей, таких как рак груди, почек и яичников. Он является селективным ингибитором программ онкогенной транскрипции, от которых особенно зависят многие опухоли. Наряду со своим действием на раковые клетки, лурбинектедин ингибирует онкогенную транскрипцию в опухолеассоциированных макрофагах, подавляя выработку цитокинов, необходимых для роста опухоли. Транскрипционная зависимость является

общепризнанной мишенью при этих заболеваниях, многие из которых не имеют других действенных мишеней.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лурбинектедин вводят в виде монотерапии.

Неожиданно было обнаружено, что лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир в качестве монотерапии эффективны при лечении злокачественной мезотелиомы, при этом данные показывают чувствительность к этому соединению. Таким образом, настоящее изобретение удовлетворяет потребность в новом и эффективном лечении злокачественной мезотелиомы.

В еще одном аспекте настоящего изобретения, предложено применение лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира в производстве лекарственного средства для лечения злокачественной мезотелиомы, где лурбинектедин вводят в виде монотерапии.

В другом аспекте настоящего изобретения, предложен способ лечения злокачественной мезотелиомы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту эффективного количества лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или эфира в качестве монотерапии.

В еще одном аспекте настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лечение лурбинектедином исключает лечение комбинацией лурбинектедина и препарата платины.

В другом аспекте настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лечение лурбинектедином исключает комбинацию лурбинектедина и цисплатина.

В другом аспекте настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир в качестве единственного химиотерапевтического агента для применения при лечении злокачественной мезотелиомы.

В другом аспекте настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы; где лурбинектедин является единственным химиотерапевтическим агентом; и где лурбинектедин вводят после иммунотерапии; предпочтительно анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапии или их комбинации.

В еще одном аспекте настоящего изобретения, предложен набор, содержащий лурбинектедин или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вместе с инструкциями по лечению злокачественной мезотелиомы.

Следующие признаки применимы ко всем аспектам изобретения.

Злокачественная мезотелиома может быть злокачественной мезотелиомой плевры. Злокачественная мезотелиома может быть злокачественной мезотелиомой брюшины. Злокачественная мезотелиома может быть мезотелиомой перикарда. Злокачественная мезотелиома может быть злокачественной мезотелиомой яичка. Предпочтительно, злокачественная мезотелиома представляет собой злокачественную мезотелиому плевры.

Злокачественная мезотелиома может быть прогрессирующей. В предпочтительном варианте осуществления, злокачественная мезотелиома является прогрессирующей.

Злокачественная мезотелиома могла прогрессировать после терапии первой линии, предпочтительно после стандартной терапии первой линии. Стандартной терапией может быть химиотерапия платиной-пеметрекседом. Стандартная терапия может также включать хирургическое вмешательство. Стандартная терапия может также включать радиационную терапию.

Злокачественная мезотелиома могла прогрессировать после иммунотерапии. Иммунотерапия может представлять собой анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапию или их комбинацию.

Применение лурбинектедина по настоящему изобретению может быть терапией второй линии. Применение лурбинектедина по настоящему изобретению может быть терапией третьей линии, в том числе, когда терапией второй линии является иммунотерапия.

Применение лурбинектедина по настоящему изобретению может быть терапией первой линии.

Лурбинектедин по настоящему изобретению можно вводить циклами один раз в одну - четыре недели, предпочтительно один раз в три недели.

Лурбинектедин по настоящему изобретению можно вводить в дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, от 2 до 3 мг/м² площади поверхности тела, примерно 3 мг/м² площади поверхности тела, от 3 до 3,5 мг/м² площади поверхности тела или 3,2 мг/м² площади поверхности тела.

Лурбинектедин по настоящему изобретению можно вводить в виде инфузии, предпочтительно, при времени инфузии до 24 часов, от 1 до 12 часов, от 1 до 6 часов и наиболее предпочтительно, 1 час.

Дополнительно пациенту может быть назначена радиационная терапия.

Радиационную терапию можно проводить до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, предпочтительно, по меньшей мере, через час, три часа, пять часов, 12 часов, день, неделю, месяц, более предпочтительно, несколько месяцев (например, до трех месяцев) до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

Пациента можно дополнительно лечить противорвотным средством, G-CSF и/или GM-CSF. Противорвотное средство, G-CSF и/или GM-CSF можно вводить независимо до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

Злокачественная мезотелиома может быть эпителиоидной мезотелиомой.

Злокачественная мезотелиома может быть саркоматоидной мезотелиомой.

Злокачественная мезотелиома может быть двухфазной мезотелиомой.

Лурбинектедин по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли, выбранной из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, фумарата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, миндалята, метансульфоната, п-толуолсульфоната, солей натрия, калия, кальция и аммония, этилендиамина, этаноламина, N, N-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и солей основных аминокислот.

Лурбинектедин может быть включен в фармацевтическую композицию, которая также содержит дисахарид. Фармацевтическая композиция может быть лиофилизированной фармацевтической композицией.

Таким образом, настоящее изобретение неожиданно создало новое и эффективное лечение злокачественной мезотелиомы, особенно злокачественной мезотелиомы плевры. Настоящее изобретение, в частности, предлагает новое и эффективное лечение сложных пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, особенно прогрессирование заболевания после стандартного лечения, особенно прогрессирование заболевания после стандартного лечения, основанного на химиотерапии платиной-пеметрекседом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фигура 1 представляет собой кривую Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (PFS) у всех пациентов.

Фигура 2 представляет кривую Каплана-Мейера общей выживаемости (OS) у всех пациентов.

Фигура 3 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую PFS у пациентов с эпителиоидной и не эпителиоидной МРМ.

Фигура 4 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую OS у пациентов с эпителиоидной и не эпителиоидной МРМ.

Фигура 5 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую PFS у пациентов, ранее получавших иммунологическое лечение, и у пациентов, ранее не получавших иммунологическое лечение.

Фигура 6 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую OS у пациентов, ранее получавших иммунологическое лечение, и у пациентов, ранее не получавших иммунологическое лечение.

Фигура 7 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую PFS у пациентов с интервалом без прогрессирования <6 месяцев и ≥ 6 месяцев на предшествующей химиотерапии платиной-пеметрекседом.

Фигура 8 представляет кривую Каплана-Мейера, сравнивающую OS у пациентов с интервалом без прогрессирования <6 месяцев и ≥ 6 месяцев на предшествующей химиотерапии платиной-пеметрекседом.

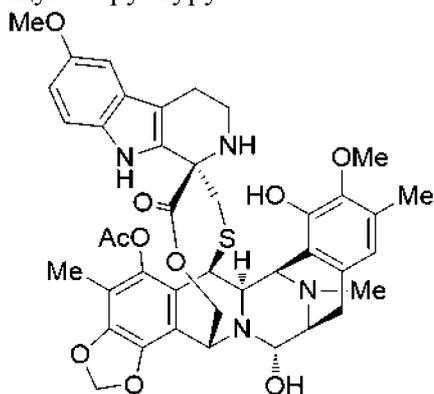
ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке используется ряд общих терминов и фраз, которые следует интерпретировать следующим образом.

Термин «лечение», используемый в настоящем документе, если не указано иное, означает обращение вспясть, ослабление, облегчение или ингибирование прогрессирования заболевания или состояния, к которому относится такой термин, или одного или нескольких симптомов такого нарушения или состояния. Термин «лечение», используемый в настоящем документе, если не указано иное, относится к акту лечения, такому как «лечение», определенное непосредственно выше.

«Пациент» включает людей, млекопитающих, не относящихся к человеку (например, собак, кошек, кроликов, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней, оленей и подобных) и не млекопитающих (например, птиц и подобных). В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой человека.

Лурбинектедин представляет собой синтетический алкалоид, имеющий следующую структуру:



Лурбинектедин уже был протестирован в клинических испытаниях с многообещающими результатами в различных областях, и в настоящее время оценивается в исследовании фазы III для рецидивирующего мелкоклеточного рака легкого.

Информацию о его механизме действия и эффективности *in vivo* можно найти в 100th AACR Annual Meeting, April 18-22, 2009, Denver, CO, Abstract Nr. 2679 and Abstract Nr. 4525; Leal JFM et. al. Br. J. Pharmacol. 2010, 161, 1099-1110; и Belgiovine, C et al. Br. J. Cancer, 2017; 117(5): 628-638;

Дополнительную информацию о клинической разработке PM01183 можно найти в:

- Elez, ME. et. al. Clin. Cancer Res. 2014, 20(8), 2205-2214;
- 50th ASCO Annual Meeting, May 30 - June 3, 2014, Chicago, IL, Abstract 5505;
- 26th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; November 18-21, 2014, Barcelona, Spain, published in Eur. J. Cancer 2014, 50 (Suppl. 6), pages 13-14, Abs. No. 23.
- 51th ASCO Annual Meeting, May 29 - June 2, 2015, Chicago, IL, Abstract No. TPS2604 and Abstract Nr. 7509, published in J. Clin. Oncol. 33, 2015 (suppl);
- 54th ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2018, Chicago, IL, Abstract No. 11519,

published in J. Clin. Oncol. 36, 2018 (suppl);

- Cruz, C. et al. J. Clin. Oncol. 2018; in press 1-21;

- 54th ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2018, Chicago, IL, Abstract No. 8570, published in J. Clin. Oncol. 36, 2018 (suppl);

Лурбинектедин оценивали в ходе исследования фазы I в комбинации с цисплатином при нескольких типах опухолей. Metaxas et al. (Lung Cancer 2016, 12, 136-138) сообщает о предварительных данных о токсичности и эффективности для двух пациентов со злокачественной мезотелиомой в рамках указанного исследования фазы I. Metaxas пришел к выводу, что «комбинация цисплатина с новым соединением лурбинектедином представляется безопасной для применения при злокачественных мезотелиомах и демонстрирует многообещающую эффективность в качестве дальнейшего системного паллиативного лечения. По этой причине, следует оценить клинические испытания с использованием этой комбинации для пациентов с мезотелиомой». Metaxas не выдвигает предположения, что лурбинектедин может быть эффективен в качестве монотерапии.

Термин «лурбинектедин» в настоящем документе охватывает любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат, пролекарство или любое другое соединение, которое при введении пациенту способно обеспечить (прямо или косвенно) соединение, как описано в настоящем документе. Однако следует понимать, что не приемлемые фармацевтически соли также подпадают под объем изобретения, поскольку они могут быть полезны при получении фармацевтически приемлемых солей. Получение солей можно осуществлять способами, известными в данной области техники.

Например, фармацевтически приемлемые соли соединений, предложенных в настоящем документе, синтезируют из исходных соединений, содержащих основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Как правило, такие соли получают, например, путем взаимодействия свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, предпочтительны не водные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, 2-пропанол или ацетонитрил. Примеры кислотно-аддитивных солей включают аддитивные соли неорганических кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат, и аддитивные соли органических кислот, такие как, например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, миндалят, метансульфонат и *n*-толуолсульфонат. Примеры аддитивных солей щелочных металлов включают неорганические соли, такие как, например, соли натрия, калия, кальция и аммония, и органические соли щелочных металлов, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, *N,N*-диалкиленэтаноламин, триэтаноламин и соли основных аминокислот.

Любое соединение, которое является пролекарством лурбинектедина, входит в

объем и сущность изобретения. Термин «пролекарство» используется в самом широком смысле и включает те производные, которые *in vivo* превращаются в РМ01183. Пролекарство может гидролизиться, окисляться или иным образом реагировать в биологических условиях с образованием РМ01183. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, производные и метаболиты РМ01183, которые включают биогидролизуемые группы, такие как биогидролизуемые амиды, биогидролизуемые сложные эфиры, биогидролизуемые карбаматы, биогидролизуемые карбонаты, биогидролизуемые уреиды и биогидролизуемые аналоги фосфатов. Пролекарства обычно могут быть получены с использованием хорошо известных способов, таких как описаны Burger в «*Medicinal Chemistry and Drug Discovery*» 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) и «*Design and Applications of Prodrugs*» (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Кроме того, любое лекарственное средство, упомянутое в настоящем документе, может быть в кристаллической или аморфной форме либо в виде свободных соединений, либо в виде сольватов (например, гидратов), и предполагается, что все формы входят в объем настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны в данной области техники.

Кроме того, лурбинектедин для применения в соответствии с настоящим изобретением может быть получен с помощью синтетического процесса, такого как описан в WO 03/014127, который включен в настоящее описание посредством ссылки.

«Злокачественная мезотелиома» является заболеванием, при котором злокачественные (раковые) клетки обнаруживаются в плевре (тонком слое ткани, выстилающем грудную полость и покрывающем легкие) или брюшине (тонком слое ткани, выстилающем брюшную полость и покрывающем большинство органов брюшной полости). Злокачественная мезотелиома также может образовываться в сердце или яичках, но это бывает редко. Таким образом, выделяют четыре типа мезотелиомы: плевральную (выстилка легких), перитонеальную (выстилка брюшной полости), перикардальную (перикард) и тестикулярную.

Мезотелиому также можно идентифицировать по трем типам раковых клеток: эпителиоидным, саркоматоидным и двухфазным, и поэтому ее можно определить как эпителиоидную мезотелиому (эпителиоидные клетки), саркоматоидную мезотелиому (саркоматоидные клетки) или двухфазную мезотелиому (эпителиоидные и саркоматоидные клетки).

Плевральная мезотелиома является наиболее распространенной. Приблизительно 70-75% случаев локализируются в плевре. Перитонеальные заболевания составляют от 10% до 20% случаев мезотелиомы. Исследований перитонеальной меньше, чем плевральной; однако прогноз для этого типа опухоли лучше. Перикардальная мезотелиома встречается крайне редко. В медицинской литературе описано примерно 200 случаев. Тестикулярная мезотелиома развивается в выстилке яичек. Эта форма мезотелиомы является наиболее редкой. В медицинской литературе описано менее 100 случаев.

Три разновидности клеток мезотелиомы включают эпителиальные, саркоматоидные и двухфазные. Двухфазные представляют собой смесь первых двух типов клеток. Различные опухоли мезотелиомы по-разному отвечают на лечение. Эпителиальные или эпителиоидные клетки обычно лучше всего реагируют на лечение, и саркоматоидные клетки обычно более резистентны к лечению.

Эпителиоидная мезотелиома составляет приблизительно от 70% до 75% всех случаев мезотелиомы, связанной с асбестом. Эпителиоидные клетки обычно имеют наилучший прогноз. Они имеют тенденцию быть менее агрессивным и не распространяется так быстро, как саркоматоидная и двухфазная клеточная болезнь. Примерно 50% поражений плевры являются эпителиоидными. Около 75% опухолей брюшины состоят из эпителиоидных клеток.

Саркоматоидные являются наименее распространенной категорией клеток мезотелиомы. Как правило, они наиболее агрессивны и трудно поддаются лечению. На их долю приходится от 10% до 20% всех диагнозов мезотелиомы. Около 20% опухолей плевры являются саркоматоидными, тогда как только 1% мезотелиом брюшины являются саркоматозными.

Двухфазная мезотелиома относится к опухолям, которые содержат эпителиальные и саркоматоидные клетки. Ожидаемая продолжительность жизни после постановки диагноза двухфазной мезотелиомы зависит от того, какая клетка преобладает в опухоли. Большое количество эпителиоидных клеток обычно означает лучший прогноз. Если опухоль в основном саркоматозная, ее труднее лечить, и продолжительность жизни короче. Около 30% плевральных и 25% перитонеальных опухолей являются двухфазными клетками.

Распространенность мезотелиомных опухолей по типу клеток

Тип клетки	Плевральные	Перитонеальные
Эпителиоидный	50%	75%
Двухфазный	30%	24%
Саркоматоидный	20%	1%

Распространенность мезотелиомных опухолей по типу клеток

Основываясь на ограниченном количестве случаев, описанных в медицинской литературе, перикардиальная мезотелиома демонстрирует примерно одинаковое распределение трех типов клеток мезотелиомы. Примерно две трети случаев мезотелиомы яичек являются эпителиоидными клетками. Остальные тестикулярные случаи являются двухфазными. Сообщается только об одном случае чисто саркоматоидного заболевания для мезотелиомы яичек.

Настоящее изобретение предпочтительно представляет собой применение лурбинектедина для лечения злокачественной мезотелиомы плевры (MPM).

Злокачественная мезотелиома, подлежащая лечению, может быть эпителиоидной. Злокачественная мезотелиома, подлежащая лечению, может быть саркоматоидной.

Злокачественная мезотелиома, подлежащая лечению, может быть двухфазной. Настоящее изобретение установило, что лечение лурбинектедином по настоящему изобретению выравнивает прогноз саркоматоидной и эпителиоидной злокачественной мезотелиомы. Учитывая худший прогноз для саркоматоидного (включая двухфазный) рака, настоящее изобретение, таким образом, имеет особые преимущества для пациентов с саркоматоидной или двухфазной злокачественной мезотелиомой.

«Прогрессирующая злокачественная мезотелиома» является состоянием, при котором заболевание прогрессирует после терапии первой линии. В одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на лечение пациентов, у которых наблюдается прогрессирование после стандартного лечения.

«Терапия первой линии» означает начальное лечение, назначаемое пациенту. Стандартная терапия первой линии злокачественной мезотелиомы обычно представляет собой химиотерапию платиной-пеметрекседом с или без хирургического вмешательства и, возможно, дополнительную радиационную терапию. Таким образом, стандартная терапия первой линии может включать химиотерапию платиной-пеметрекседом, химиотерапию платиной-пеметрекседом и хирургическое вмешательство, химиотерапию платиной-пеметрекседом и радиационную терапию или химиотерапию платиной-пеметрекседом и хирургическое вмешательство в сочетании с радиационной терапией.

Терапией первой линии альтернативно может быть иммунотерапия или химиотерапия платиной-пеметрекседом и иммунотерапия. Иммунотерапия может представлять собой анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапию или их комбинации, например, терапию антителами.

Терапией первой линии альтернативно может быть другая терапия, например антиангиогенная терапия, включающая ингибитор VEGF, такой как бевацизумаб.

Таким образом, прогрессивная терапия по настоящему изобретению может проводиться после химиотерапии платиной-пеметрекседом с или без хирургическим вмешательством и, возможно, с дополнительной радиационной терапией. Прогрессивная терапия по настоящему изобретению может проводиться после: химиотерапии платиной-пеметрекседом и иммунотерапии; иммунотерапии; других способов лечения, например, после лечения антиангиогенной терапией, включая ингибитор VEGF, такой как бевацизумаб.

Прогрессивное лечение может быть терапией второй линии. Прогрессивное лечение может быть терапией третьей или последующей линии, например, после ряда терапий, описанных выше.

Например, когда прогрессивная терапия по настоящему изобретению является терапией третьей линии, терапией второй линии может быть иммунотерапия.

«Монотерапия» означает, что пациента лечат лурбинектедином в качестве единственного химиотерапевтического агента, а не в комбинации. Например, пациента лечат только лурбинектедином, а не лурбинектедином в комбинации с препаратом платины, например, цисплатином. Однако, монотерапия лурбинектедином не исключает

приема других лекарственных средств, таких как, например, противорвотное средство. В вариантах осуществления, монотерапия лурбинектедином может включать радиационную терапию.

Противорвотным средством могут быть кортикостероиды или антагонисты серотонина (5-НТЗ). В вариантах осуществления, другие лекарственные средства включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, монотерапия лурбинектедином включает введение противорвотного средства, G-CSF или GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления, монотерапия лурбинектедином включает введение противорвотного средства и/или G-CSF. В некоторых вариантах осуществления, монотерапия лурбинектедином включает введение G-CSF. Было показано, что введение G-CSF снижает частоту нейтропении 3-4 степени.

Как обсуждалось выше, пациента можно лечить лурбинектедином и другими видами лечения. В варианте осуществления настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лечение лурбинектедином исключает комбинированное лечение лурбинектедином и препаратом платины. В варианте осуществления настоящего изобретения, предложен лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лечение лурбинектедином исключает комбинированное лечение лурбинектедином и цисплатином. Таким образом, эти варианты осуществления не исключают использование терапии платиной (например, терапии цисплатином) в предыдущих линиях терапии (например, терапии первой линии).

«Радиационная терапия» означает, что в дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения, пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, проводят радиационную терапию с (в том числе до, во время или после) лечением лурбинектедином. В вариантах осуществления настоящего изобретения, пациента лечат лурбинектедином или его фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром и проводят радиационную терапию. В одном варианте осуществления, радиационную терапию проводят до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, предпочтительно, по меньшей мере, через час, три часа, пять часов, 12 часов, день, неделю, месяц, более предпочтительно, за несколько месяцев (например, до трех месяцев) до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

Лурбинектедин можно вводить больному в дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, от 2 до 3 мг/м² площади поверхности тела, около 3 мг/м² площади поверхности тела, от 3 до 3,5 мг/м² площади поверхности тела или 3,2 мг/м² площади поверхности тела.

В вариантах осуществления изобретения, в случае токсичности ≥ 2 степени,

лечение приостанавливают до разрешения до 0-1 степени. При токсичности 3-4 степени доза может быть снижена до 2,6 мг/м² q3w (первый случай) или 2,0 мг/м² (второй случай). В случае третьего повторного появления токсичности 3-4 степени, лечение может быть окончательно прекращено.

В отношении лейкопении 3-4 степени и/или фебрильной нейтропении, может быть назначена профилактика вторичным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). Это может сопровождаться снижением дозы на один уровень.

Фармацевтические композиции, содержащие лурбинектедин или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, и фармацевтически приемлемый носитель, могут быть составлены в соответствии с выбранным путем введения. Примеры формы введения включают, без ограничения, пероральную, местную, парентеральную, подъязычную, ректальную, вагинальную, глазную и интраназальную. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или методы инфузии. Предпочтительно, композиции вводят парентерально. Фармацевтические композиции по изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить биодоступность соединения по настоящему изобретению при введении композиции животному, предпочтительно человеку. Композиции могут иметь форму одной или нескольких дозированных единиц, где, например, таблетка может представлять собой стандартную дозированную единицу, и контейнер с соединением по настоящему изобретению может содержать соединение в жидкой или аэрозольной форме и может содержать одну или несколько дозированных единиц.

Фармацевтически приемлемый носитель или среда могут быть в виде частиц, так что композиции могут быть, например, в форме таблеток или порошков. Носитель(и) может быть жидким, и композиции могут представлять собой, например, пероральный сироп или жидкость для инъекций. Кроме того, носитель(и) может быть газообразным или жидким, чтобы предоставить аэрозольную композицию, подходящую, например, для ингаляционного введения. Порошки также могут быть использованы для ингаляционных дозированных форм. Термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту или эксципиенту, с которым вводят соединение по настоящему изобретению. Такие фармацевтические носители могут быть жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. Носителями могут быть солевой раствор, аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины, дисахариды и подобные. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, смазывающие и красящие вещества. В одном варианте осуществления, при введении животному, соединения и композиции по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Вода является предпочтительным носителем, когда соединения по настоящему изобретению вводят внутривенно. Солевые

растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких носителей, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители также включают эксципиенты, такие как крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные. Композиции по настоящему изобретению, при желании, могут также содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих агентов или агентов, буферирующих pH.

Когда композиция предназначена для перорального введения, она предпочтительно находится в твердой или жидкой форме, где полутвердая, полужидкая, суспензионная и гелевая формы включены в формы, рассматриваемые в настоящем документе как твердые или жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения, композиция может быть составлена в виде порошка, гранул, прессованных таблеток, пилюль, капсул, жевательной резинки, облаток или подобных форм. Такая твердая композиция обычно содержит один или несколько инертных разбавителей. Кроме того, могут присутствовать одно или несколько из следующих: связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, кукурузный крахмал и подобные; смазывающие агенты, такие как стеарат магния; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и красящий агент.

Когда композиция находится в форме капсулы (например, желатиновой капсулы), она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль, циклодекстрины или жирное масло.

Композиция может быть в форме жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть полезна для перорального введения или для доставки путем инъекции. Если композиция предназначена для перорального введения, она может содержать один или несколько подсластителей, консервантов, красителей/пигментов и усилителей вкуса. В композицию для введения путем инъекции также могут быть включены одно или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Предпочтительным путем введения является парентеральное введение, включающее, но не ограниченное ими, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, внутримозговое, внутрижелудочковое, подбололочное, интравагинальное или чрескожное введение. Предпочтительный способ введения остается на усмотрение практикующего врача и будет частично зависеть от локализации заболевания. В более

предпочтительном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению вводят внутривенно. Предпочтительно использовать время инфузии до 24 часов, более предпочтительно, от 1 до 12 часов, наиболее предпочтительно, от 1 до 6 часов. Особенно желательно короткое время инфузии, позволяющее проводить лечение без ночевки в больнице. Однако инфузия может длиться от 12 до 24 часов или даже дольше, если это необходимо. Инфузию можно проводить с подходящими интервалами, например, от 1 до 4 недель, предпочтительно один раз в три недели.

Жидкие композиции по изобретению, независимо от того, являются ли они растворами, суспензиями или другими подобными формами, также могут включать один или несколько из следующих компонентов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, полиэтиленгликоли, глицерин или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральная композиция может быть заключена в ампулу, одноразовый шприц или многодозовый флакон из стекла, пластика или другого материала. Предпочтительным адьювантом является физиологический раствор.

Композиции содержат эффективное количество лурбинектедина, так что будет получена подходящая дозировка. Правильная дозировка лурбинектедина будет варьироваться в зависимости от конкретного состава, способа применения, конкретного места и хозяина. Следует принимать во внимание и другие факторы, такие как возраст, масса тела, пол, диета, время введения, скорость выведения, состояние хозяина, комбинации лекарственных средств, чувствительность реакции и тяжесть заболевания. Введение можно осуществлять непрерывно или периодически в пределах максимально переносимой дозы.

Доза будет выбрана в соответствии со схемой дозирования, принимая во внимание существующие данные об ограничивающей дозу токсичности, относительно которой следует смотреть, например, упомянутые выше исследования фазы I, приведенные в разделе «Уровень техники». Эти документы также полностью включены в настоящий документ посредством конкретной ссылки.

Как правило, это количество составляет, по меньшей мере, около 0,01% лурбинектедина и может составлять, по меньшей мере, 80% масс. композиции. Если препарат предназначен для перорального введения, это количество может варьироваться в пределах от примерно 0,1% до примерно 80% масс. композиции. Предпочтительные пероральные композиции могут содержать от примерно 4% до примерно 50% лурбинектедина по массе композиции.

Предпочтительные композиции по настоящему изобретению готовят таким образом, чтобы стандартная дозированная форма для парентерального введения содержала от примерно 0,01% до примерно 10% масс. лурбинектедина. Более

предпочтительная парентеральная дозированная форма содержит от примерно 0,5% до примерно 5% масс. лурбинектедина.

Для внутривенного введения, композиция подходит для доз от примерно 0,01 мг/кг до примерно 250 мг/кг массы тела животного, предпочтительно, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 20 мг/кг массы тела животного, более предпочтительно, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,05 до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,08 мг/кг до примерно 0,2 мг/кг, от примерно 0,07 мг/кг до примерно 0,15 мг/кг, от примерно 0,07 мг/кг до примерно 0,12 мг/кг, от примерно 0,07 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг, от примерно 0,08 мг/кг до примерно 0,09 мг/кг массы тела животного.

Лурбинектедин можно вводить любым удобным путем, например, инфузией или болюсной инъекцией, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые выстилки.

В конкретных вариантах осуществления, может быть желательным локальное введение лурбинектедина или композиций в область, нуждающуюся в лечении. В одном варианте осуществления введение может осуществляться путем прямой инъекции в участок (или бывший участок) рака, опухоли или неопластической или преднеопластической ткани.

Также можно применять легочное введение, например, с помощью ингалятора или небулайзера и препарата с аэрозольным агентом, или путем перфузии фторуглеродного или синтетического легочного поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления, лурбинектедин может быть приготовлен в виде суппозитория с традиционными связующими агентами и носителями, такими как триглицериды.

Настоящие композиции могут быть в форме растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, лепешек, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, составов с пролонгированным высвобождением, суппозиториев, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любой другой формы, подходящей для применения. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» by E. W. Martin.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием методологии, хорошо известной в области фармацевтики. Например, композиция, предназначенная для введения путем инъекции, может быть приготовлена путем смешивания лурбинектедина с водой или другим физиологически подходящим разбавителем, таким как фосфатно-солевой буферный раствор, с образованием раствора. Поверхностно-активное вещество может быть добавлено для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии.

Предпочтительные композиции по настоящему изобретению включают:

- Фармацевтические композиции, содержащие лурбинектедин и дисахарид. Особенно предпочтительные дисахариды выбраны из лактозы, трегалозы, сахарозы,

мальтозы, изомальтозы, целлобиозы, изосахарозы, изотрегалозы, туранозы, мелибиозы, гентиобиозы и их смесей.

- Лиофилизированные фармацевтические композиции, содержащие лурбинектедин и дисахарид. Особенно предпочтительные дисахариды выбирают из лактозы, трегалозы, сахарозы, мальтозы, изомальтозы, целлобиозы, изосахарозы, изотрегалозы, туранозы, мелибиозы, гентиобиозы и их смесей.

Соотношение лурбинектедина и дисахарид в вариантах осуществления настоящего изобретения определяют в соответствии с растворимостью дисахарид и, если препарат высушивают вымораживанием, также в зависимости от способности дисахарид к лиофилизации. Предполагается, что это соотношение лурбинектедин:дисахарид (масс./масс.) может составлять примерно 1:10 в некоторых вариантах осуществления, примерно 1:20 в других вариантах осуществления, примерно 1:50 в еще других вариантах осуществления. Предусматривается, что другие варианты осуществления имеют такие соотношения в диапазоне от примерно 1:5 до примерно 1:500, и еще другие варианты осуществления имеют такие соотношения в диапазоне от примерно 1:10 до примерно 1:500.

Композиция, содержащая лурбинектедин по настоящему изобретению, может быть лиофилизирована. Композиция, содержащая лурбинектедин, обычно представлена во флаконе, который содержит определенное количество такого соединения.

Следующий пример дополнительно иллюстрирует изобретение. Его не следует интерпретировать как ограничение объема изобретения.

Чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые из количественных выражений, приведенных в настоящем документе, не снабжены термином «примерно». Понятно, что независимо от того, используется ли термин «примерно» явно или нет, каждая величина, приведенная в настоящем документе, подразумевается как относящаяся к фактическому заданному значению, и она также относится к приближению к такому заданному значению, которое можно разумно вывести на основе обычного опыта в данной области техники, включая эквиваленты и приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения для такого заданного значения.

ПРИМЕРЫ

Чтобы оценить эффективность лурбинектедина при лечении прогрессирующей злокачественной мезотелиомы плевры (МРМ), было проведено простое многоцентровое международное исследование фазы II.

Методы

Результаты

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования через 12 недель (PFS_{12нед}), определяемая как отсутствие прогрессирования или смерти по любой причине в течение первых 12 недель (± 2 недели) после регистрации. Вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), определяемую как время от регистрации до радиологического прогрессирования или смерти по любой

причине, в зависимости от того, что наступит раньше; общую выживаемость (OS), определяемую как время от регистрации до смерти по любой причине; частоту объективного ответа (ORR), определяемую как доля пациентов, достигших полной (CR) или частичной ремиссии (PR) во время испытательного лечения; скорость контроля заболевания (DCR), определяемую как сумма CR, PR и стабильного заболевания (SD), по меньшей мере, в течение 12 недель ($SD_{\geq 12\text{нед}}$); продолжительность контроля заболевания, определяемую как время от регистрации до прогрессирования или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше для пациентов, у которых CR, PR или $SD_{\geq 12\text{нед}}$; и нежелательные явления (AE). Все нежелательные явления оценивались в соответствии с NCI CTCAE v4.03. Пациенты, потерянные для последующего наблюдения, цензурировали на последнюю дату, когда было известно, что они живы.

Исследуемая популяция

Это исследование проводилось в 6 центрах в Швейцарии и 3 в Италии. Субъектами, включенными в это клиническое исследование, были взрослые (возраст ≥ 18 лет) пациенты с гистологически или цитологически подтвержденной MPM, со статусом 0-1 по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) и прогрессированием во время или после одной линии химиотерапии платиной-пеметрекседом, которые не поддавались местному лечению. Дальнейшие критерии включения требовали адекватной функции печени, почек и костного мозга (абсолютное количество нейтрофилов $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза $\leq 3,0 \times \text{ULN}$; клиренс креатинина $\geq 30 \text{ мл/мин/1,73}$).

Подходящие пациенты могли дополнительно пройти одну предшествующую линию иммунотерапии, но прохождение более одной линии химиотерапии, включая повторную провокацию пеметрекседом, не разрешалось. Дополнительные критерии исключения включали известные метастазы в головной мозг или лептоменингеальное заболевание, наличие в анамнезе других гематологических или первичных солидных опухолей в течение пяти лет до регистрации (за исключением радикально пролеченной базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, надлежащим образом пролеченной *in situ* злокачественной меланомы, *in situ* карциномы шейки матки или рака предстательной железы pT1-2 с оценкой по шкале Глисона ≤ 6), одновременное применение противораковой хирургии или радиационной терапии (за исключением местного обезболивания или плевродеза) и нежелательные явления ≥ 2 степени, связанные с предшествующим лечением.

Процедуры

Лурбинектедин вводили каждые 3 недели в дозе $3,2 \text{ мг/м}^2$ в виде 1-часовой внутривенной инфузии через периферические или центральные катетерные системы. Перед химиотерапией применяли стандартную противорвотную профилактику (кортикостероиды или антагонисты серотонина (5-НТ3)). Из-за потенциально значимого взаимодействия лурбинектедина с апрепитантом, о чем свидетельствуют имеющиеся клинические данные фазы I и II исследований рака яичников, как сообщает Poveda et al. (J.

Clin Oncol 2014, 32:52 (suppl; abstr 5505), использование апрепитанта в качестве противорвотной профилактики было запрещено. Лурбинектедин продолжали до прогрессирования, неприемлемой токсичности или отзыва согласия пациента. В случае возникновения токсичности ≥ 2 степени, лечение приостанавливали до разрешения до 0-1 степени, при токсичности 3-4 степени дополнительно снижали дозу до $2,6 \text{ мг/м}^2$ каждые 3 недели (первый случай) или $2,0 \text{ мг/м}^2$ (второй случай). При третьем рецидиве токсичности 3-4 степени лечение прекращали окончательно. Специально при лейкопении 3-4 степени и/или фебрильной нейтропении проводили обязательную вторичную профилактику G-CSF со снижением дозы на один уровень.

Пациентов наблюдали клинически и лабораторно во время проведения химиотерапии и дополнительно КТ или ПЭТ/КТ с контрастным усилением каждые 6 недель. Рентгенологические снимки оценивали локально в соответствии с Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), модифицированными для злокачественной мезотелиомы, как показано Byrne et al. (Ann Oncol, 2004, 15, 257-260). В случае прекращения лечения по любой причине, нежелательные явления регистрировали в течение 30 дней после последнего применения препарата. В тех случаях, когда лурбинектедин был прекращен без явного прогрессирования, рентгенологические исследования проводили каждые 8 недель в течение периода наблюдения, в противном случае пациентов отслеживали по телефону каждые 12 недель для определения статуса выживания.

Статистический анализ

Использовали двухстадийный дизайн Саймона, представленный Simon R. (Control Clin Trials. 1989 Mar;10(1):1-10). Мы установили нашу нулевую гипотезу p_0 при $\text{PFS}_{12\text{нед}} \leq 35\%$, что соответствует медианной PFS ≤ 2 месяцев. При уровне значимости 5% и эффективности 80%, общий размер выборки был рассчитан как 42 пациента с учетом 10% (4 пациента) пациентов, не подлежащих оценке.

Был запланирован промежуточный анализ эффективности, основанный на первой стадии, и подход Herndon (Control Clin Trials, 1998, 19, 5, 440-50) был применен для продолжения накопления на второй стадии. Исследование будет остановлено досрочно, если у ≤ 7 пациентов будет наблюдаться $\text{PFS}_{12\text{нед}}$ или из-за появления неприемлемой токсичности, независимо от результата эффективности. В конце исследования, лечение будет считаться многообещающим, если p_0 будет отклонено, что означает, что нижняя граница 90% доверительного интервала (CI) $\text{PFS}_{12\text{нед}}$ составляет выше 35%.

Были описательно обобщены исходные характеристики пациентов и продолжительность лечения. $\text{PFS}_{12\text{нед}}$ оценивали с использованием несмещенной оценки равномерной минимальной дисперсии, как показано Jung et al. (Stat Med. 2004 Mar 30; 23(6): 881-96) вместе с соответствующим 90% доверительным интервалом (CI). Конечные точки в виде времени до наступления события рассчитывали с использованием метода Каплана-Мейера с соответствующим 95% CI. Категорийные конечные точки были описательно суммированы с их соответствующими 95% CI с использованием метода

Клоппера-Пирсона. Кривые выживаемости и показатели между группами сравнивали с использованием лог-рангового критерия и способа Каплана Мейера в конкретный момент времени, соответственно. Влияние последующего лечения на выживаемость оценивали с использованием модели непропорционального риска, как обсуждалось Fisher et al. (Annu Rev Public Health. 1999; 20:145-57). Статистическая значимость была установлена на уровне р-значения <0,05. Все анализы проводили с использованием SAS® 9.4 (SAS Institute Inc.) и R v3.5.1.

Результаты

Пациенты

Всего было зарегистрировано 42 пациента. В таблице 1 представлены исходные характеристики пациентов вместе с информацией о предшествующем лечении. Средний возраст составлял 68,0 лет (от 52 до 84 лет), и большинство (83,3%) были мужчинами. Эпителиоидная гистология была у 33 (78,6%) и не эпителиоидная у 9 пациентов (21,4%) (4 двухфазная (9,5%), 5 саркоматоидная (11,9%)). Что касается предшествующего системного лечения, то 32/42 пациента (76,2%) получали только платину-пеметрексед, тогда как остальные 10/42 (23,8%) дополнительно получали одну линию иммунотерапии.

Таблица 1

Характеристики	Всего (N=42)
Средний возраст (диапазон), лет	68,0 (52,0, 84,0)
Пол	
. Женский	7 (16,7%)
. Мужской	35 (83,3%)
Общее состояние по ECOG	
. 0	20 (47,6%)
. 1	22 (52,4%)
Гистология при первоначальном диагнозе	
. Эпителиоидная	33 (78,6%)
. Двухфазная	4 (9,5%)
. Саркоматоидная	5 (11,9%)
Предшествующая иммунотерапия	
. Нет	32 (76,2%)
. Да	10 (23,8%)
Время до прогрессирования при предшествующей химиотерапии на основе платины	
. ≥6 месяцев	28 (66,7%)
. <6 месяцев	14 (33,3%)

Результаты

После анализа первых 21 пациентов в соответствии с двухстадийным планом Саймона, 11 пациентов (52,4%) достигли PFS_{12нед}, поэтому исследование было продолжено до полного набора. Ближе к концу исследования, набор участников ускорился, так что в конечном итоге уже было включено 42 человека, прежде чем прекратилось информирование других пациентов.

Лурбинектедин вводили в среднем пять циклов (диапазон 1-22) в течение 98 дней (диапазон 22-525).

Первичная конечная точка PFS_{12нед} была достигнута у 22 из 42 пациентов (52,4%; 90% CI: 38,7-63,5%, p=0,015). У одного пациента был CR, у одного был PR и у 20 пациентов было стабильное заболевание при ORR 4,8% и DCR 52,4%. При использовании метода Каплана-Мейера через 12 недель, PFS_{12нед} составила 63,5% (90% CI: 49,7%-74,4%). После медианного времени наблюдения 14,9 месяцев, медианная PFS составила 4,1 месяца (95% CI: 2,6-5,5), тогда как через 3, 6 и 9 месяцев %PFS составил 58,4% (95% CI: 41,8%-71,7%), 30,5% (95% CI: 17,1-44,9%) и 12,7% (95% CI: 4,7-24,9%), соответственно, как показано на фигуре 1. Медиана продолжительности контроля заболевания составила 6,6 месяца (95% CI: 5,2-7,4) и у 6/22 пациентов (27,3%) контроль над заболеванием сохранялся в течение 8 месяцев и более.

После прогрессирования на лурбинектедине, 24 пациента получили последующее системное лечение, как показано в таблице 2.

Таблица 2

	Всего (N=24)
Последующее системное лечение	n (%)
Алимта	1 (4,2%)
Бевацизумаб	1 (4,2%)
Гемцитабин	8 (33,3%)
Ингибитор иммунной контрольной точки	9 (37,5%)
Липосомальный доксорубицин	1 (4,2%)
Платина/Пеметрексед	8 (33,3%)
Винорелбин	7 (29,2%)

На момент анализа умерло 26 пациентов (прогрессирование: 23, вирусный пневмонит: 1, суицид: 1, сердечная недостаточность: 1). Медианная OS составила 11,1 месяца (95% CI: 8,8-14,7), и 6- и 12-месячная OS составила 73,8% (95% CI: 57,7-84,6%) и 44,9% (95% CI: 28,1-60,3%), соответственно, как показано на фигуре 2. Пациенты, получившие последующее системное лечение, не жили статистически значимо дольше, чем остальные (p=0,74).

После оценки влияния гистологического исследования на исход лечения не наблюдалось значимых различий в PFS_{12нед} (63,6% к 62,5%, p=0,952), медианной PFS (4,1 к 3,7 мес, p=0,916) и медианной OS (12,4 к 10,0 мес, p=0,562) между эпителиоидной и не

эпителиоидной гистологией, соответственно (фигуры 3 и 4). То же самое было верно для пациентов, получавших только химиотерапию по сравнению с пациентами, получавшими дополнительную предшествующую иммунотерапию (PFS_{12мес}: 61,4% к 70% (p=0,628), медианная PFS: 4,1 к 3,2 месяца (p=0,508) и медианная OS: 11,9 к 10,4 месяца (p=0,099), соответственно (фигуры 5 и 6).

У 14 пациентов прогрессирование на предшествующей химиотерапии платиной-пеметрекседом произошло в течение <6 месяцев и у 28 в течение ≥6 месяцев. PFS_{12мес} и медианная PFS были подобными (53,8% к 67,9%, p=0,381; 3,0 к 4,3 месяца, p=0,349, соответственно), как показано на фигуре 7. Медианная OS была значительно выше в группе с интервалом без прогрессирования ≥6 месяцев при предшествующем пеметрекседе (13,3 к 8,8 месяцев, p=0,023), как показано на фигуре 8.

Токсичность

Все пациенты (100%) испытали, по меньшей мере, одно нежелательное явление (АЕ) любой степени, и связанные с лечением АЕ (любой степени) наблюдались у 38/42 пациентов (90,5%), как показано в таблице 3.

Таблица 3

Оценка	Всего (N=42)	
	АЕ, n (%)	АЕ, связанные с лурбинектедином, n (%) ¹
1	2 (48%)	5 (11,9%)
2	8 (19,0%)	13 (31,0%)
3	24 (57,1%)	13 (31,0%)
4	8 (19,0%)	7 (16,7%)
5	0 (0,0%)	0,0 (0,0%)

АЕ: нежелательное явление; ¹: 4 пациента (9,5%) не имели связанных с лурбинектедином АЕ.

АЕ, связанные с лурбинектедином. Токсичность 3-4 степени наблюдалась у 20/42 пациентов (47,6%). Смерти, связанной с лечением, не было. Наиболее частыми АЕ 3-4 степени, связанными с лурбинектедином, были нейтропения (23,8%) и утомляемость (16,7%), но фебрильная нейтропения была зарегистрирована только в 9,5% случаев. Все остальные виды токсичности 3-4 степени, связанные с лурбинектедином, составляли <10%, как показано в таблице 4.

Таблица 4

		Всего (N=42)			
		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Категория	Термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

		Всего (N=42)			
		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Категория	Термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Нарушения крови и лимфатической системы	Анемия	3 (7,1%)	4 (9,5%)	3 (7,1%)	-
	Фебрильная нейтропения		-	4 (9,5%)	-
	Панцитопения	-	1 (2,4%)	-	-
Нарушения уха и лабиринта	Головокружение	1 (2,4%)	-	-	-
Нарушения глаз	Слезящиеся глаза	1 (2,4%)	-	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	1 (2,4%)	-	-	-
	Запор	9 (21,4%)	1 (2,4%)	-	-
	Диарея	3 (7,1%)	-	-	-
	Диспепсия	1 (2,4%)	-	-	-
	Дисфагия	1 (2,4%)	1 (2,4%)	-	-
	Неприятный запах изо рта	-	1 (2,4%)	-	-
	Мукозит слизистой оболочки полости рта	1 (2,4%)	-	-	-
	Тошнота	9 (21,4%)	11 (26,2%)	2 (4,8%)	-
	Рвота	9 (21,4%)	-	2 (4,8%)	-
Общие нарушения и состояния в месте введения	Отек конечностей	1 (2,4%)	-	-	-

		Всего (N=42)			
		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Категория	Термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Утомляемость	7 (16,7%)	11 (26,2%)	7 (16,7%)	-
	Лихорадка	2 (4,8%)	1 (2,4%)	-	-
	Симптомы гриппа	1 (2,4%)	-	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холангит	-	-	1 (2,4%)	-
Инфекции и инвазии	Инфекция неизвестного происхождения	-	-	1 (2,4%)	-
	Инфекции с неизвестным происхождением	-	1 (2,4%)	-	-
	Легочная инфекция	-	-	1 (2,4%)	-
	Кожная инфекция	-	1 (2,4%)	-	-
	Опоясывающий герпес	-	1 (2,4%)	-	-
Исследования	Повышенная аланин аминотрансфераза	6 (14,3%)	2 (4,8%)	-	-
	Повышенная щелочная фосфатаза	1 (2,4%)	-	-	-
	Повышенная аспартат аминотрансфераза	2 (4,8%)	-	-	-
	Повышенный билирубин крови	3 (7,1%)	-	-	-

		Всего (N=42)			
		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Категория	Термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Повышенный креатинин	1 (2,4%)	1 (2,4%)	-	-
	Повышенный GGT	4 (9,5%)	2 (4,8%)	-	-
	Пониженное количество нейтрофилов	-	1 (2,4%)	4 (9,5%)	6 (14,3%)
	Пониженное количество тромбоцитов	2 (4,8%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)
	Повышенная мочевины	1 (2,4%)	-	-	-
	Потеря веса	2 (4,8%)	-	-	-
	Уменьшенные лейкоциты	-	3 (7,1%)	3 (7,1%)	-
Нарушения обмена веществ и питания	Анорексия	5 (11,9%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)	-
	Гипомагниемия	5 (11,9%)	-	-	-
Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Общая мышечная слабость	3 (7,1%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	-
Нарушения нервной системы	Головокружение	2 (4,8%)	-	-	-
	Дисгевзия	-	1 (2,4%)	-	-
	Головная боль	1 (2,4%)	-	-	-
	Нарушение памяти	1 (2,4%)	-	-	-

		Всего (N=42)			
		Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Категория	Термин	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Периферическая сенсорная невропатия	2 (4,8%)	1 (2,4%)	-	-
Психические расстройства	Спутанное сознание	1 (2,4%)	-	-	-
	Бессонница	-	1 (2,4%)	-	-
Нарушения органов дыхания, грудной клетки и средостения	Кашель	1 (2,4%)	-	-	-
	Одышка	1 (2,4%)	1 (2,4%)	2 (4,8%)	-
	Влажный кашель	1 (2,4%)	-	-	-
Нарушения кожи и подкожной клетчатки	Сухая кожа	2 (4,8%)	-	-	-
Сосудистые нарушения	Гипертония	1 (2,4%)	1 (2,4%)	-	-
	Поверхностный тромбоз	-	1 (2,4%)	-	-

У 12 из 42 пациентов (28,6%) дозу снизили, по меньшей мере, один раз в течение курса лечения, а у 2 из 42 пациентов дозу снизили дважды. Прекращения лечения из-за токсичности не было. Причиной снижения дозы были АЕ в 11 из 12 случаев (91,7%) и решение врача в 1 случае (8,3%). У 10/11 пациентов, у которых доза была снижена из-за АЕ 3-4 степени, не было повторного появления токсичности 3-4 степени после снижения дозы и/или применения G-CSF, тогда как у 11 пациента было второе снижение дозы в связи с дальнейшей токсичностью 3-4 степени. Лечение было отложено, по меньшей мере, один раз у 21/42 пациентов (50%). В порядке убывания, причинами этого были АЕ (26,2%), решение пациента (23,8%), административные причины (14,3%), решение врача (7,1%) и задержка с необходимой оценкой опухоли (4,8%).

Из этого исследования можно сделать вывод, что введение лурбинектедина безопасно и хорошо переносится, при этом лурбинектедин демонстрирует приемлемый профиль безопасности. Испытание показало многообещающую клиническую активность лурбинектедина при злокачественной мезотелиоме с приемлемой токсичностью. Показано, что лурбинектедин действует независимо от гистологии или предшествующей иммунотерапии. Кроме того, показано, что лурбинектедин приносит пользу пациентам как с «медленным», так и с «быстрым» прогрессированием заболевания, получавшим

предшествующую терапию платиной-пеметрекседом.

Данные показывают, что лурбинектедин в качестве монотерапии безопасен и эффективен при лечении злокачественной мезотелиомы. Данные показывают, что монотерапия лурбинектедином обращает вспять, ослабляет или подавляет прогрессирование заболевания в группе трудноизлечимых пациентов, которые прогрессировали при стандартной терапии, и у которых в противном случае был бы очень плохой прогноз. Это неожиданное открытие подтверждает полезность лурбинектедина в качестве монотерапии при лечении злокачественной мезотелиомы *per se*, включая, например, и злокачественную мезотелиому плевры, и злокачественную мезотелиому брюшины. В частности, данные демонстрируют эффективность монотерапии лурбинектедином при лечении прогрессирующей злокачественной мезотелиомы, злокачественной мезотелиомы плевры и прогрессирующей злокачественной мезотелиомы плевры. Данные показывают, что лурбинектедин эффективен, если его не вводить в качестве комбинированной терапии с агентом платины, например, цисплатином. Таким образом, данные подтверждают полезность лурбинектедина, вводимого в отсутствие агента платины, такого как цисплатин, при лечении злокачественной мезотелиомы *per se*, включая, например, и злокачественную мезотелиому плевры, и злокачественную мезотелиому брюшины.

Хотя эпителиоидные мезотелиомы обычно показывают лучший результат, чем смешанные или саркоматоидные мезотелиомы, данные показывают, что не было никакой разницы в результате между эпителиоидной и не эпителиоидной злокачественной мезотелиомой плевры. Это говорит о том, что лурбинектедин, вероятно, уравнивает прогноз этих подтипов злокачественной мезотелиомы.

Данные также показывают, что G-CSF снижает частоту нейтропении 3-4 степени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лурбинектедин вводят в виде монотерапии.

2. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где злокачественная мезотелиома представляет собой злокачественную мезотелиому плевры.

3. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где злокачественная мезотелиома представляет собой злокачественную мезотелиому брюшины.

4. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы; где лечение лурбинектедином исключает лечение комбинацией лурбинектедина и препарата платины.

5. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы, где лечение лурбинектедином исключает комбинацию лурбинектедина и цисплатина.

6. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир в качестве единственного химиотерапевтического агента для применения при лечении злокачественной мезотелиомы.

7. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где злокачественная мезотелиома является прогрессирующей.

8. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п.7, где злокачественная мезотелиома прогрессировала после терапии первой линии, предпочтительно стандартной терапии первой линии.

9. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п.8, где терапией первой линии является химиотерапия платиной-пеметрекседом.

10. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п.9, где химиотерапия платиной-пеметрекседом проводится с хирургическим вмешательством.

11. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 9 или п. 10, где терапия первой линии также включает радиационную терапию.

12. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 8, где терапия первой линии представляет собой иммунотерапию, предпочтительно анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапию или их комбинации.

13. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир

для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 8, где терапия первой линии представляет собой химиотерапию платиной-пеметрекседом и иммунотерапию, предпочтительно анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапию или их комбинации.

14. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы; где лурбинектедин является единственным химиотерапевтическим агентом; и где лурбинектедин вводят после иммунотерапии; предпочтительно анти-PD-1, анти-PD-L1 или анти-CTLA-4 терапии или их комбинаций.

15. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 8, где терапия первой линии представляет собой антиангиогенную терапию.

16. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 15, где антиангиогенная терапия представляет собой ингибитор VEGF, такой как бевацизумаб .

17. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где лечение представляет собой терапию третьей линии; и при этом предыдущие линии терапии могут быть выбраны из терапий по пп. 7-16, включая случаи, когда терапия первой линии представляет собой химиотерапию платиной-пеметрекседом по любому из пп. 9-11, и терапия второй линии представляет собой иммунотерапию.

18. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пунктов, где лурбинектедин вводят один раз каждые одну-четыре недели, предпочтительно один раз каждые три недели.

19. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где лурбинектедин вводят в дозе от 1 до 5 мг/м² площади поверхности тела, от 2 до 3 мг/м² площади поверхности тела, примерно 3 мг/м² площади поверхности тела, от 3 до 3,5 мг/м² площади поверхности тела или 3,2 мг/м² площади поверхности тела.

20. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где лурбинектедин вводят в виде инфузии, предпочтительно, со временем инфузии до 24 часов, от 1 до 12 часов, от 1 до 6 часов, и наиболее предпочтительно, 1 час.

21. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где пациента дополнительно лечат радиационной терапией.

22. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по п. 18, где радиационную

терапию проводят до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, предпочтительно, по меньшей мере, за час, три часа, пять часов, 12 часов, день, неделю, месяц, более предпочтительно, несколько месяцев (например, до трех месяцев) до или после введения лурбинектедина или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

23. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где пациента дополнительно лечат противорвотным средством, G-CSF и/или GM-CSF.

24. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где пациента дополнительно лечат G-CSF.

25. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из пп. 1-24, где злокачественная мезотелиома представляет собой эпителиоидную мезотелиому.

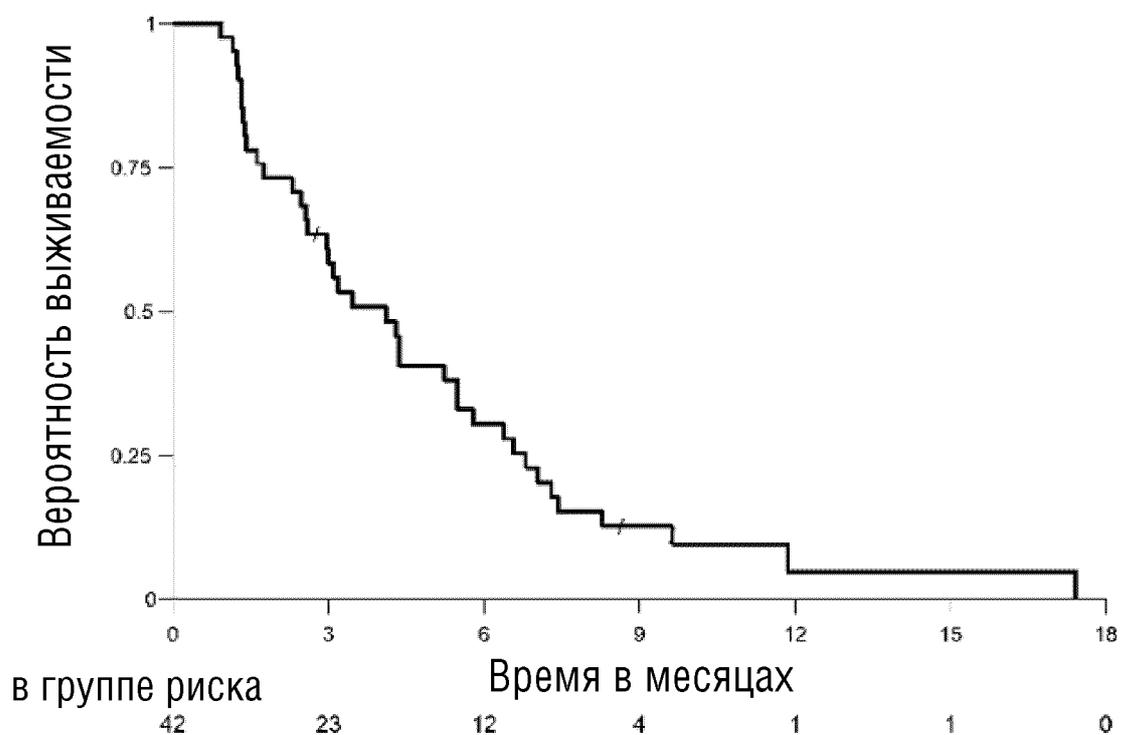
26. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из пп. 1-24, где злокачественная мезотелиома представляет собой саркоматоидную мезотелиому.

27. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из пп. 1-24, где злокачественная мезотелиома представляет собой двухфазную мезотелиому.

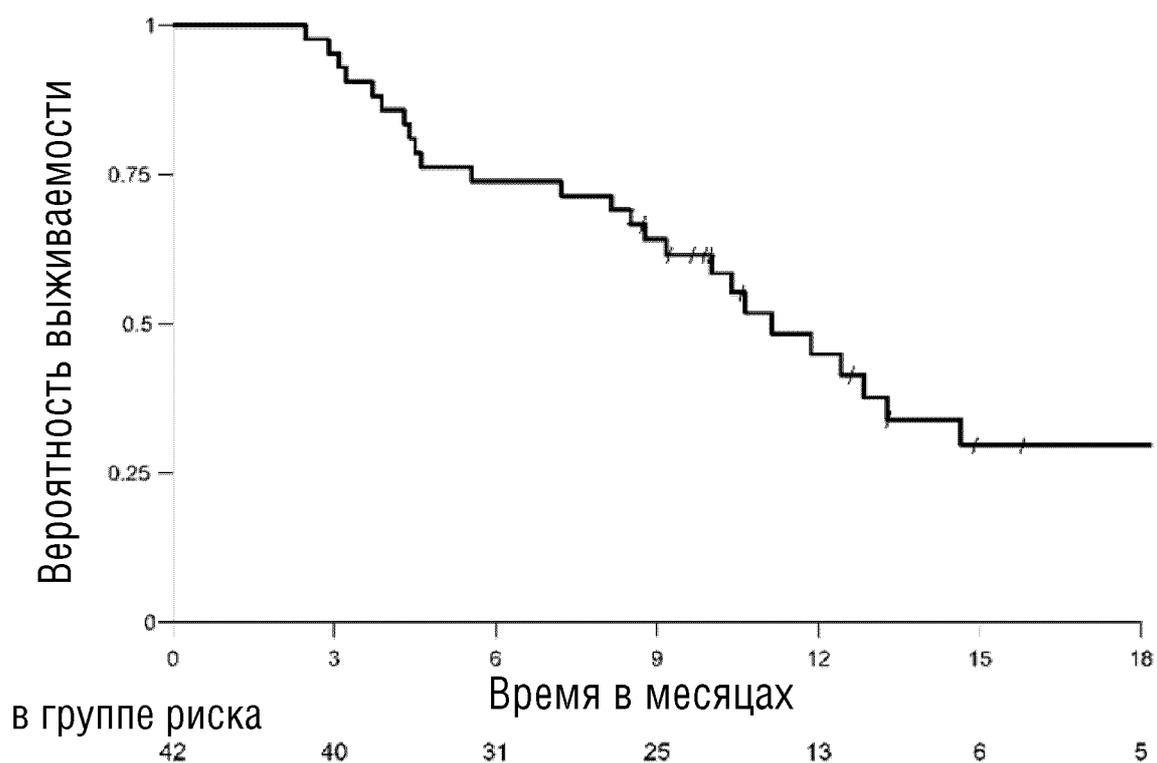
28. Лурбинектедин или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения при лечении злокачественной мезотелиомы по любому из предшествующих пп., где фармацевтически приемлемая соль выбрана из гидрохлорида, гидробромида, гидройодида, сульфата, нитрата, фосфата, ацетата, трифторацетата, малеата, фумарата, цитрата, оксалата, сукцината, тартрата, малата, миндалята, метансульфоната, *n*-толуолсульфоната, соли натрия, калия, кальция и аммония, этилендиамина, этаноламина, N, N-диалкиленэтанолamina, триэтанолamina и солей основных аминокислот.

29. Набор, содержащий лурбинектедин или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вместе с инструкциями по лечению злокачественной мезотелиомы.

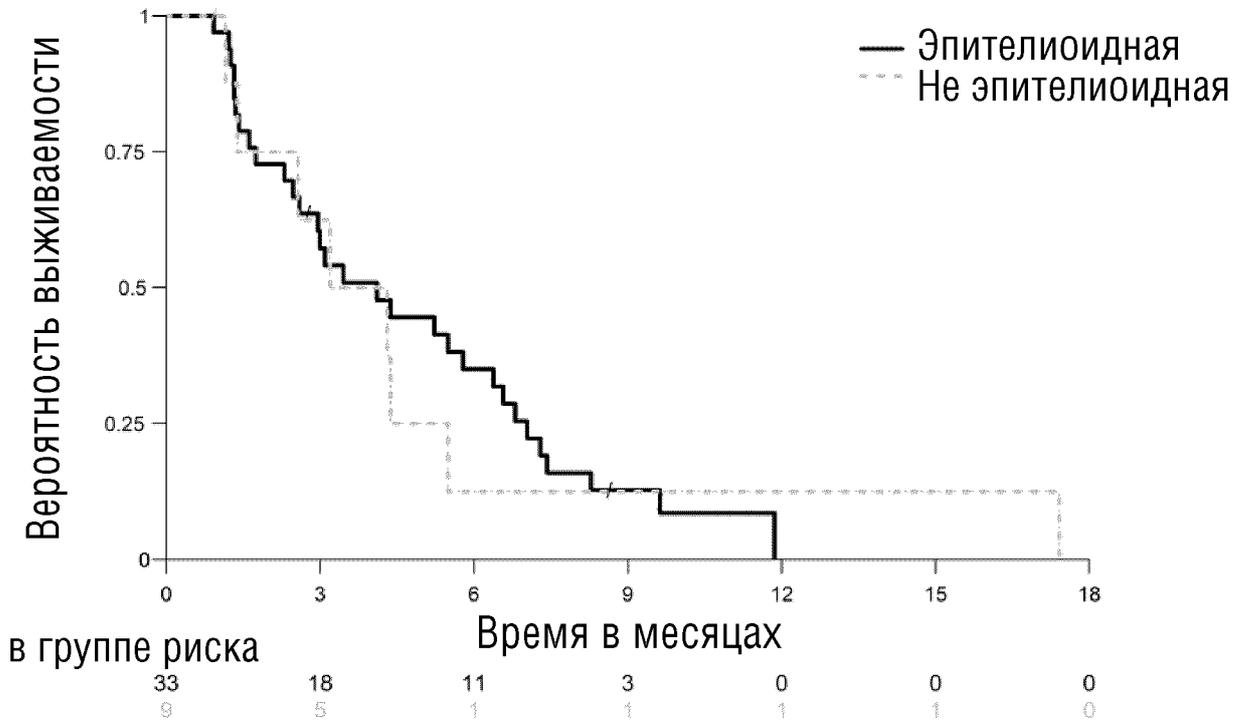
ФИГ.1



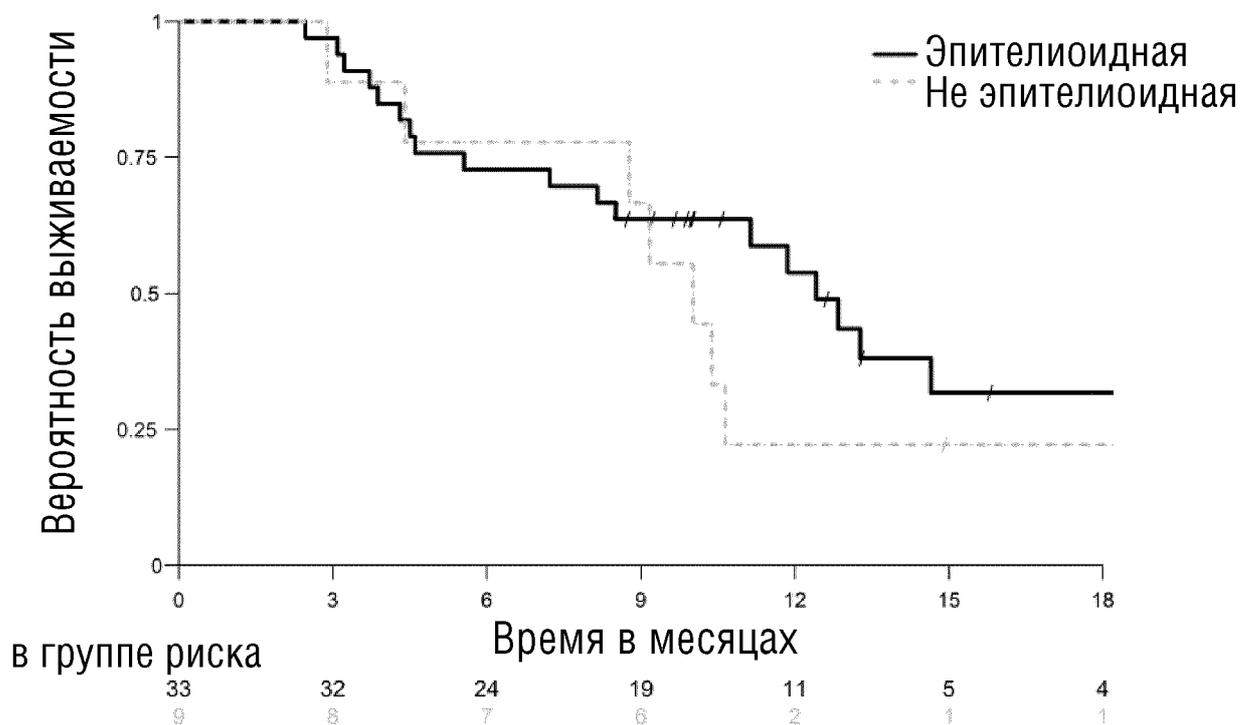
ФИГ.2



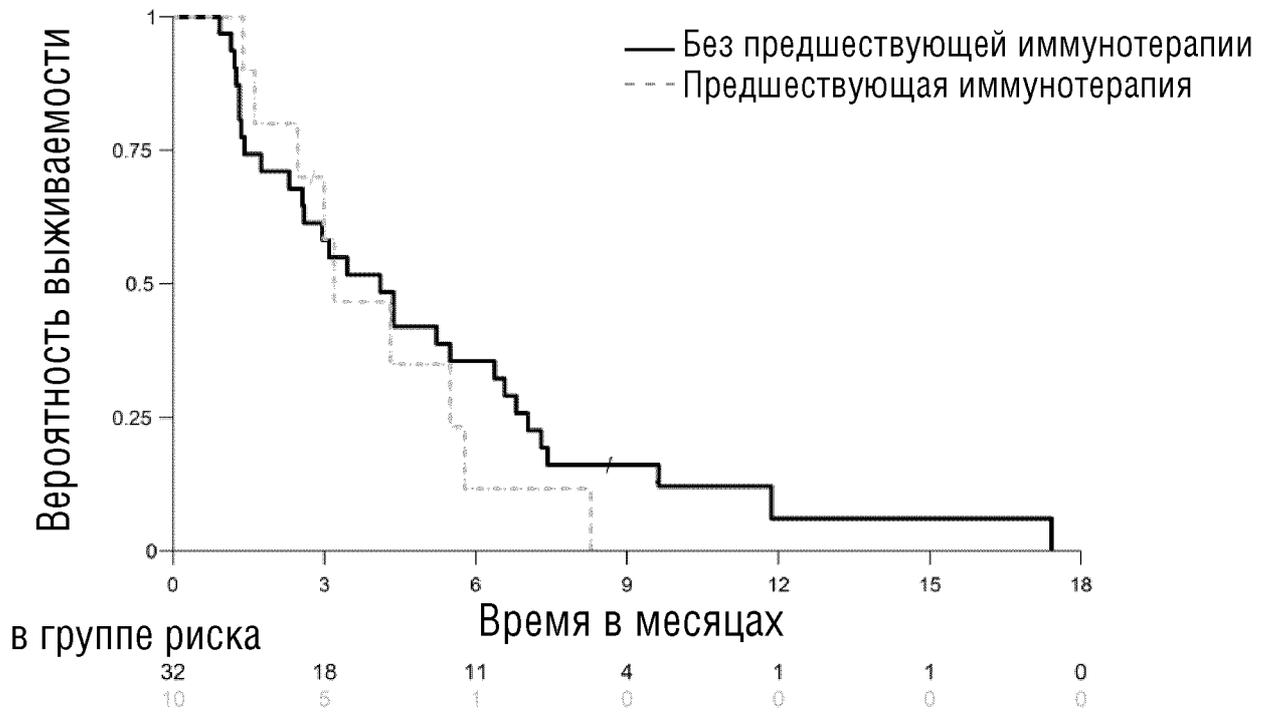
ФИГ.3



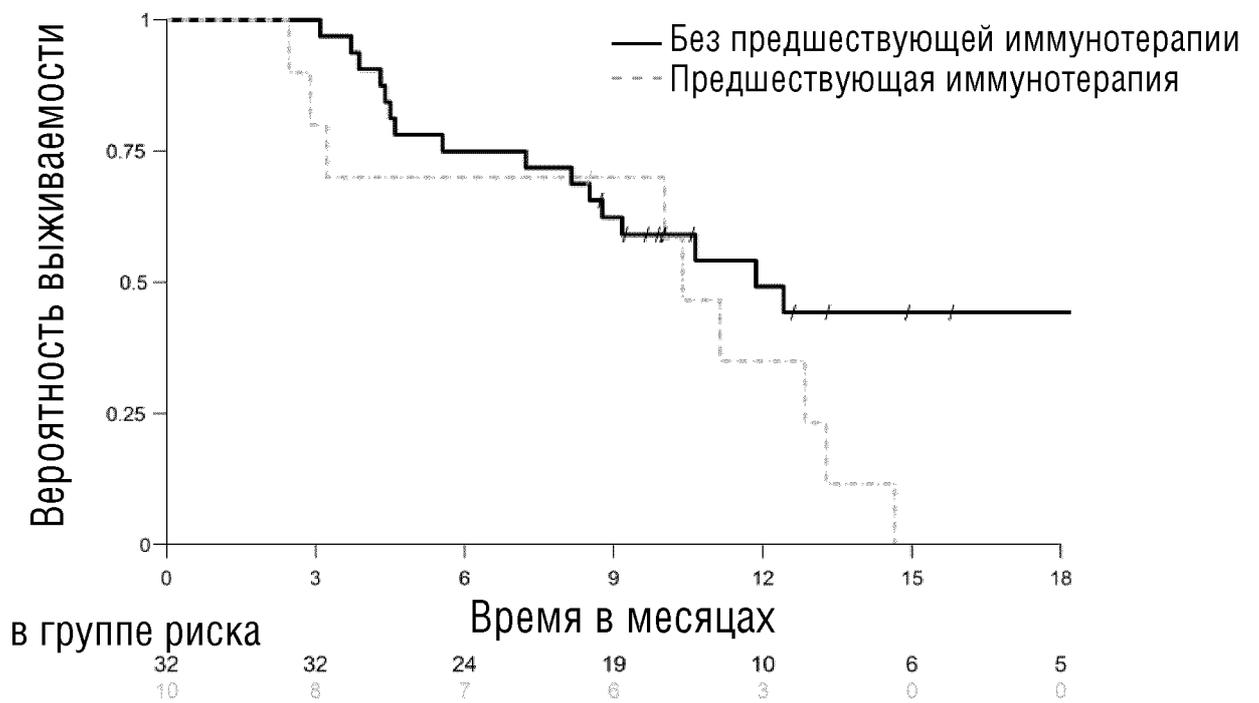
ФИГ.4



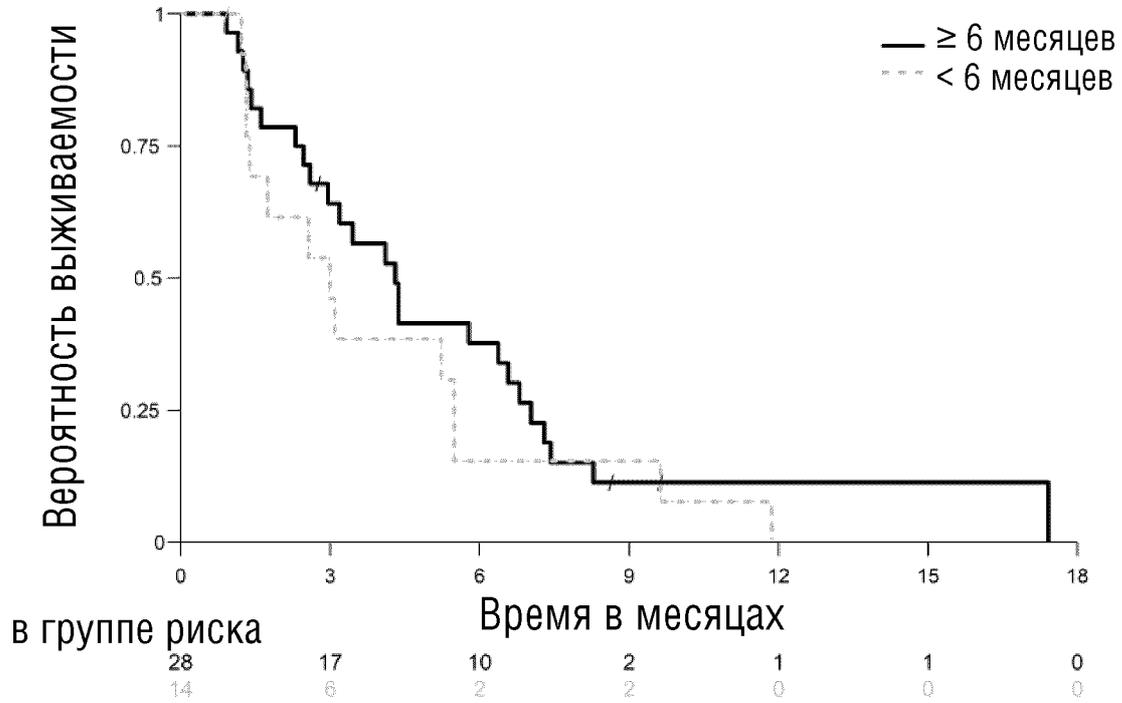
ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7



ФИГ.8

