(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201501095 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.05.31

(22) Дата подачи заявки
2014.05.08

(51) Int. Cl. ***A61K 31/337*** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НМРЛ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛИ

(31) **13167358.4**
(32) **2013.05.10**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2014/059456**
(87) **WO 2014/180955 2014.11.13**

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Гашлер-Маркефски Биргит, Кайзер Рольф (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к исцеляющему лечению опухолей у пациентов, страдающих от НМРЛ (немелкоклеточного рака легких), и к клиническому маркеру, пригодному в качестве прогностической переменной чувствительных опухолей у пациентов, страдающих от НМРЛ. Настоящее изобретение также относится к способу отбора пациентов, вероятно, реагирующих на данное лечение, где указанный способ необязательно включает применение конкретного клинического маркера. Настоящее изобретение также относится к способу задержки развития заболевания и/или продления выживаемости пациентов с НМРЛ, где способ включает применение конкретного клинического маркера.

201501095 A1

201501095 A1

Заявка № 201501095

Заявитель Бёрингер Ингельхайм
Интернациональ ГмбХ, DE

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НМРЛ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ К ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛИ

Настоящее изобретение относится к области медицины а, особенно, к лечению немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), так же как и к клиническому индикатору (далее в данном документе упоминается как клинический маркер), полезный в качестве прогностической переменной чувствительной к лечению НМРЛ. Настоящее изобретение также относится к способу разработки индивидуального лечения для субъекта, страдающего от НМРЛ, так же как и к способу отбора пациентов, вероятно, реагирующих на данное лечение.

Настоящее изобретение более конкретно относится к эффективному и, таким образом, исцеляющему лечению подгруппы опухолей у пациентов, страдающих от НМРЛ, и к клиническому маркеру полезному как прогностической переменной чувствительных к этому лечению опухолей у пациентов, страдающих от НМРЛ, где лечение представляет собой лечение с использованием ингибитора фактора роста эндотелия сосудов или ингибитора

рецептора фактора роста эндотелия сосудов, и более специфично с использованием 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинона или его фармацевтически приемлемой соли, а особенно его моноэтансульфонатной соли, когда используется отдельно или в раздельной, одновременной или последовательной комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными терапевтическими лечениями.

Аббревиатуры

КАЛ	киназа анапластической лимфомы
вдд	введение дважды в день
ДИ	доверительный интервал
КТ	компьютерная томография
ВООГ	Восточная объединённая онкологическая группа
РФРЭ	рецептор фактора роста эпителия
EMA	Европейское Медицинское Агентство
FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарствами США
H_0	нулевая гипотеза
СР	соотношение рисков
МНН	Международное Непатентованное Наименование
вв	внутривенное введение
НМРЛ	немелкоклеточный рак легких
ОВ	общая выживаемость
p	несколько раз скорректированное p-значение согласно статистическому способу Бонферонни
ВБП	выживаемость без прогрессии
по	пероральное введение
q21d	введение каждый 21 день
ФРВЭ	фактор роста васкулярного эндотелия
РФРВЭ	рецептор фактора роста васкулярного эндотелия

Уровень техники

Рутинный контроль рака с использованием химиотерапии, будь то окончательной или адъювантной терапии, улучшает абсолютное выживание пациента по сравнению с пациентами без химиотерапевтического контроля. Тем не менее, не все доступные химиотерапевтические способы лечения подходят

для всех пациентов. На эффективность химиотерапевтических препаратов у пациентов, страдающих от рака, могут влиять несколько факторов, таких как, например, наличие определенных генетических маркеров опухолей. Могут быть необходимы другие факторы, такие как маркеры развития заболевания, которые контролируются до, во время или после лечения. Пациенты, чьи опухоли имеют низкую вероятность ответа на химиотерапевтическое лечение, могут не поддаваться химиотерапии полностью или могут быть кандидатами для альтернативных способов лечения, избегая ненужных терапевтических побочных эффектов.

Таким образом, существует необходимость в персонализированном подходе к лечению заболевания, особенно раковых заболеваний, таких как рак легких, колоректальный рак, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, глиобластома, рак мочевого пузыря, рака яичников, рак печени и желчевыводящих путей, почечно-клеточный рак, рак молочной железы, рак головы и шеи и лейкоз.

Рак легких является одной из ведущих причин смерти во всем мире. Существуют две основные группы рака легких, к которым принадлежат карцинома легкого, а именно мелкоклеточный рак легких (МРЛ), и немелкоклеточный рак легких (НМРЛ). Эта классификация в настоящее время базируется на гистологии опухолей, определяемой субклеточными деталями в клетках и тканях, наблюдаемой в оптический микроскоп и дополненной иммуногистохимическими анализами. НМРЛ составляет примерно от 70% до 80% всех случаев рака легких, с 1,2 млн. новых случаев, диагностируемых во всем мире каждый год.

Есть три основных гистологических подтипа НМРЛ. Опухолевые клетки этих подтипов НМРЛ отличаются по размеру, форме и иммуногистохимическому строению.

Сквамозная клетка или эпидермоидная карцинома является первым подтипом НМРЛ. Около от 25% до 30% всех случаев рака легких являются плоскоклеточным раком. Эти виды рака зарождаются в ранних версиях сквамозных клеток, которые являются плоскими клетками и которые выстилают внутреннюю поверхность дыхательных путей легких. Эти виды рака часто связаны с курением и, как правило, встречаются в середине легких, рядом с бронхами.

Аденокарцинома является вторым подтипом НМРЛ. Около 40% всех случаев рака легких являются аденокарциномой. Эти виды рака зарождаются в ранних версиях клеток, которые, как правило, выделяют вещества, такие как слизь. Этот тип рака легких встречается в основном у людей, которые курят или курили, но это также самый распространенный тип рака легких встречаемый у некурящих. Он даже чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и более вероятно разовьется у молодых людей, чем другие виды рака легких. Аденокарцинома обычно встречается во внешней области легких. Она, как правило, растет быстрее по сравнению с плоскоклеточным раком, и, скорее всего, будет поставлен диагноз, прежде чем она распространится за пределы легких. Этот подтип принадлежит к неплоскоклеточному виду рака.

Крупноклеточный рак является третьим подтипом НМРЛ. Около от 10% до 20% всех случаев рака легких является крупноклеточный рак. Он назван в честь появления больших круглых клеток при исследовании под микроскопом, хотя сами опухоли, как правило, также являются большими, когда диагностируются. Крупноклеточный рак часто встречается в наружных отделах легких и, как правило, быстро растет и распространяться более быстро, чем некоторые другие формы немелкоклеточного рака легких. Они, как правило, растут быстро, метастазируют рано и тесно связаны с курением.

Еще одним подтипом НМРЛ является недифференцированная карцинома. Она включает в себя опухоли, которые не могут быть идентифицированы под микроскопом, как плоскоклеточный рак, аденокарцинома или крупноклеточная карцинома. Этот тип рака составляет около от 10% до 15% всех случаев рака легких. Он может появиться в любой части легкого. Он, как правило, растет и распространяются быстро, что создает сложности при его лечении.

На ранних стадиях заболевания, рак легких, как правило, протекает бессимптомно. Следовательно, на момент постановки диагноза, большинство опухолей открыто (Стадия IIIB, IV), или тайно метастазирует. Резектабельное локализованное заболевание (стадии I-IIIA) определяется примерно у 20% пациентов. Вообще, развитая стадия заболевания при постановке диагноза и относительная резистентность заболевания к имеющимся в настоящее время противораковым препаратам приводит к высокой смертности, с 5-летней выживаемостью обычно от 10 до 15%.

НМРЛ привел к более, чем одному миллиону смертей за год во всем мире в 2001 году, к более чем 300000 смертям за год в США в 2011 году, и является основной причиной смертности связанной с раком у мужчин и женщин (31% и 25%, соответственно). Прогноз развития НМРЛ является мрачным.

НМРЛ является трудным для лечения заболеванием, как правило, с коротким сроком выживаемости. Около 80% пациентов с развившимся неплоскоклеточным НМРЛ лечат в первой линии с использованием платиносодержащих комбинированных режимов, что приводит к средней выживаемости без прогрессии ВБП около 7 месяцев и средней общей выживаемостью ОВ около 13 месяцев.

Только субпопуляция из 20% пациентов с неплоскоклеточным раком, несущая опухоли либо с активирующими РФРЭ мутациями, либо с КАЛ транслокацией, поддается лечению с использованием монотерапии относительно РФРЭ- (эрлотиниб, гефитиниб) или КАЛ-ингибитора (кризотиниб), что приводит к средней ВБП около 20 месяцев, но при у этом далеко не у этих пациентов наблюдается улучшение ОВ.

В последнее время концепция поддержания была введена в качестве одной из альтернатив лечения пациентов с, по меньшей мере, стабильным заболеванием после 4-6 циклов 1-ой линии платиносодержащих комбинированных режимов. Эти пациенты могут лечиться пеметрекседом, гефитинибом или эрлотинибом, чтобы поддерживать стабилизацию опухоли как можно дольше.

В отличие от этого, отсутствует реально эффективное лечения для пациентов, у которых опухоль развивается во время (невосприимчивые опухоли) или вскоре после окончания (устойчивые опухоли) в 1-ой линии платинового комбинированного режима или для кого поддерживающая концепция не приемлема. Эти пациенты подвергаются паллиативному лечению с использованием доцетакселя, пеметрекседа или эрлотиниба, после того, как наблюдается прогресс. Рак яичников является признанной моделью заболевания для невосприимчивых или устойчивых к платине пациентов. Пациенты, у которых наблюдается прогресс в течение 6 месяцев после окончания 1-ой линии платиносодержащего комбинированного режима, называются платиноустойчивыми пациентами. Эти пациенты имеют короткий средний ВБП и ОВ в 1-ой линии и их последующее лечение 2-ой линии больше не содержит

платину. Этот принцип лечение, однако, не был предложен для лечения пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, хотя большинство пациентов получают платиносодержащие комбинированные лечения в 1-ой линии.

До сих пор, было проведено только одно исследование фазы III как пострегистрационные обязательства для FDA и EMA в сегменте 1-ой линии платиноустойчивых пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ. Это многоцентровое международное открытое исследование фазы III, известное как TITAN, изучало эффективность и переносимость эрлотиниба в сравнении с химиотерапией (доцетаксель или пеметрексед) как второй линии терапии НМРЛ после быстрого прогрессирования на первой линии пары платина и химиотерапия. Тем не менее, эрлотиниб не показал высокую эффективность в ВБП и ОВ по сравнению с доцетакселем или пеметрекседом у этих быстро прогрессирующих пациентов, которым не хватало во время их 1-ой линии платиносодержащей терапии.

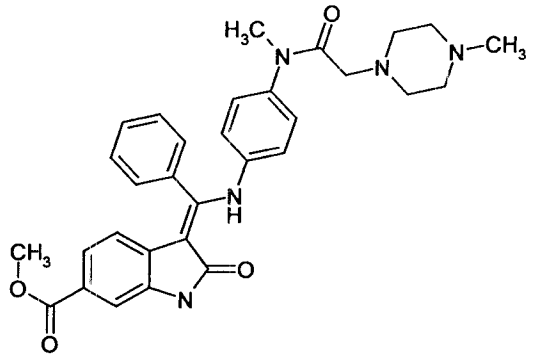
В целом, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность для этой популяции и отсутствуют эффективные способы лечения, доступные для этих быстро развивающихся невосприимчивых или устойчивых к платине пациентов с НМРЛ.

С другой стороны, ингибиторы ФРВЭ или РФРВЭ показали только посредственное улучшение ВБП или отсутствие в первой и второй линии пациентов с НМРЛ. До сих пор, отсутствуют достоверные клинические маркеры или не были определены другие биомаркеры, чтобы выбрать пациентов, которые, скорее всего, выиграют от лечения ингибитором ФРВЭ или РФРВЭ и спасти других от побочных эффектов и неэффективных способов лечения.

Соединение, 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон (МНН нинтеданиб), представляет собой инновационный активный ингредиент, имеющий ценные фармакологические свойства, особенно для лечения онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний или патологических состояний, включающих иммунологический компонент, или фиброзных заболеваний.

Химическая структура этого соединения изображена ниже как Формула А.

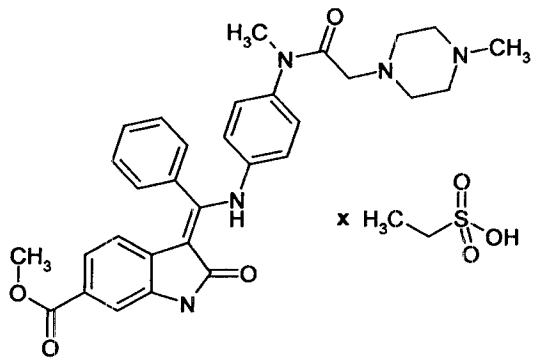
Формула А



Основная форма этого соединения описана в WO 01/27081, моноэтансульфонатная соль описана в WO 2004/013099 и различные дополнительные соли представлены в WO 2007/141283. Улучшенный способ получения этого соединения описан в WO 2009/071523 и WO 2009/071524. капсулированная фармацевтическая дозированная форма для немедленного высвобождения, содержащая рецептуру этого соединения в виде суспензии, описана в WO 2009/147212 и WO 2009/147220.

Моноэтансульфонатная соль этого соединения имеет свойства, которые делают эту солевую форму особенно пригодной для использования в качестве медикамента. Химическая структура 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)-метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон-моноэтансульфоната (МНН нинтеданиба эзилат) изображена ниже как Формула А1.

Формула А1



Доклинические исследования показали, что это соединение является сильнодействующим перорально биодоступным ингибитором рецепторов фактора роста васкулярного эндотелия (РФРВЭ), рецепторов фактора роста тромбоцитов (РФРТ), рецепторов фактора роста фибробластов (РФРФ) и других

киназ, которые подавляют рост опухоли с помощью механизмов, препятствующих образование новых сосудов в опухоли. Кроме того, было показано, что это соединение ингибирует сигнализацию в клетках эндотелия и клетках гладкой мускулатуры и перицитах и уменьшает плотность сосудов в опухоли.

Кроме того, это соединение проявляет в *in vivo* противоопухолевое действие во всех тестированных моделях, так же как хорошую переносимость доз. В приведенной далее Таблице 1 показаны результаты *in vivo* исследований противоопухолевого действия в моделях ксенотрансплантатов и в модели сингенной опухоли у крысы.

Таблица 1

Рак	Модель	Эффективность
Колоректальный	HT-29 HT-29 большие опухоли	T/C 16% @ 100 мг/кг/д уменьшение объема опухоли
Глиобластома	GS-9L сингенная крыса	T/C 32% @ 50мг/кг/д
Головы и шеи	FaDu	T/C 11% @ 100 мг/кг/д
Легких (немелкоклеточный)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54% @ 25 мг/кг/д T/C 24% @ 50 мг/кг/д
Яичников	SKOV3	T/C 19% @ 50 мг/кг/д
Простаты (гормонозависимый)	PAC-120	T/C 34% @ 100 мг/кг/д
Почек	Caki-1	T/C 13% @ 100мг/кг/д
Поджелудочной железы (трансгенная мышь)	Rip-Tag	вмешательство в образование опухоли

T/C представляет собой уменьшение размера опухоли в % относительно контроля

Таким образом, это соединение, например, пригодно для лечения заболеваний, в которые втянуты ангиогенез или пролиферация клеток. Применение этого соединения для лечения иммунологических заболеваний или патологических состояний, включающих иммунологический компонент, описывается в WO 2004/017948, применение для лечения, среди прочего,

онкологических заболеваний, в отдельности или в комбинации, описывается в WO 2004/096224 и WO 2009/147218, а применение для лечения фиброзных заболеваний описывается в WO 2006/067165.

Способ с применением биомаркеров для мониторинга лечения индивидуума с помощью соединения, 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинон или его фармацевтически приемлема соль, в котором определяется, является ли образец от указанного индивидуума, содержащим биомаркер в количестве, которое является показателем для указанного лечения, описан в WO 2010/103058.

Краткое описание сущности изобретения

Изобретатели настоящего изобретения открыли, что нинтеданиб может быть использован в способе или для получения медикамента для лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) у пациента, который предварительно получал лечение с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, где способ включает лечение указанного пациента используя режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациента подвергаемого лечению выбирают для лечения на основе имеющихся проявлений развития рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения.

Изобретатели настоящего изобретения также открыли, что клиническое исследование свидетельствует об улучшении среднего значения и Выживаемости Без Прогрессии (ВБП), и Общей Выживаемости (ОВ) выше или эквивалентного одному месяцу, по сравнению с плацебо, когда пациента, подвергаемого лечению, выбирают для лечения на основе имеющихся проявлений развития рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения. Эти пациенты являются невосприимчивыми и стойкими пациентами, имеющими прогрессирование рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения.

В одном из вариантов реализации в соответствии с настоящим изобретением, гистология опухоли принадлежит к подтипу плоскоклеточный рак или эпидермоидная карцинома НМРЛ.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, гистология опухоли принадлежит к подтипу аденокарцинома НМРЛ.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, гистология опухоли принадлежит к подтипу крупноклеточная карцинома НМРЛ.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, гистология опухоли принадлежит к подтипу недифференцированная карцинома НМРЛ.

Изобретатели настоящего изобретения также открыли, что клиническое исследование свидетельствует об улучшении среднего значения и Выживаемости Без Прогрессии (ВБП), и Общей Выживаемости (ОВ) выше или эквивалентного 1,3 месяца, по сравнению с плацебо получавшим нинтеданиб, когда гистология опухоли принадлежит к подтипу аденокарцинома НМРЛ и когда пациента подвергаемого лечению выбирают для лечения на основе имеющихся проявлений развития рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения. Эти пациенты являются невосприимчивыми и стойкими пациентами, имеющими прогрессирование рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения с использованием противоопухолевого лечения, другого нежели нинтеданиб.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, предварительным лечением с использованием противоопухолевого лечения, другого нежели нинтеданиб, является монотерапевтическое лечение с использованием соединения платины, или комбинированное лечение соединением платины с одним или более дополнительных терапевтических агентов, других нежели нинтеданиб, с или без адъюванта или используя неадъювантное лечение.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой режим лечения с использованием 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинона (МНН нинтеданиб) или его фармацевтически приемлемой соли, и особенного его моноэтансульфонатной соли (МНН нинтеданиба эзилат), когда используется отдельно или в раздельной,

одновременной или последовательной комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными терапевтическими лечениями.

В другом варианте реализации, раздельной, одновременной или последовательной комбинацией нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными лечениями является использование противоракового лекарственного средства растительного происхождения с антифолатом или с ингибитором РФРЭ.

В другом варианте реализации в соответствии с настоящим изобретением, режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой комбинированный режим лечения с использованием противоракового лекарственного средства растительного происхождения, выбранного из доцетакселя или паклитакселя или его фармацевтически приемлемой соли, или с использованием антифолата, выбранного из пеметрекседа или пралатрексата или его фармацевтически приемлемой соли, или с использованием ингибитора РФРЭ, такого как эрлотиниб, гефитиниб или афатиниб. Особенно предпочтительным противораковым агентом растительного происхождения является доцетаксель или его фармацевтически приемлемая соль. Особенно предпочтительным антифолатом является пеметрексед или его фармацевтически приемлемая соль.

Изобретатели настоящего изобретения также открыли, что период время менее чем 9 месяцев до прогрессирования опухоли с начала лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, ограничивает группу пациентов со стойко невосприимчивыми и устойчивыми опухолями к этому лечения, которые выиграют от клинически эффективного лечения с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением, и, таким образом, ограничивает популяцию пациентов, которая, в соответствии с настоящим изобретением, получит выгоду от этого клинически эффективного лечения с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли. Другими словами, это период времени менее чем 9 месяцев до прогрессирования с начала лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, является прогностическим клиническим маркером для лечения пациентов с

НМРЛ, подвергнутых лечению с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Прогностический клинический маркер предоставляет информацию в отношении шансов получить терапевтический эффект от лечения с использованием конкретного лекарственного средства, которым, в случае настоящего изобретение, является нинтеданиб или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации, период время от 4 до 9 месяцев до прогрессирования с начала предварительного лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, является прогностическим клиническим маркером для лечения пациентов с НМРЛ, подвергнутых лечению с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

В другом варианте реализации, период времени 4, 5, 6, 7, 8 или 9 месяцев до прогрессирования с начала предварительного лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, является прогностическим клиническим маркером для лечения пациентов с НМРЛ, подвергнутых лечению с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

В другом варианте реализации, период времени менее 4 месяцев до прогрессирования с начала предварительного лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, является прогностическим клиническим маркером для лечения пациентов НМРЛ, подвергнутых лечению с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще одним объектом настоящего изобретения является, таким образом, описанный выше клинический маркер чувствительного субъекта страдающего от НМРЛ для лечения с использованием нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ разработки индивидуальной терапии для субъекта страдающего от НМРЛ, в котором указанный способ включает применение вышеописанного клинического маркера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ отбора пациентов, вероятно, реагирующих на данное лечение, где указанный способ включает применение вышеописанного клинического маркера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ эффективного лечения невосприимчивого и устойчивого НМРЛ у пациента, где указанный способ включает применение вышеописанного клинического маркера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ отсрочки развития заболевания или продления срока выживаемости пациента страдающего от НМРЛ, где указанный способ включает применение вышеописанного клинического маркера.

В другом варианте реализации, предварительным лечением с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, является лечение с использованием соединения платины, такого как карбоплатин, цисплатин или оксалиплатин или его фармацевтически приемлемой соли. Особенно предпочтительным соединением платины, которое используется в предварительном лечении в соответствии с настоящим изобретением, является карбоплатин или цисплатин. Предварительное лечение с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, также может быть комбинированным лечением соединением платины с дополнительным химиотерапевтическим агентом, таким как паклитаксель, гемцитабин, алкалоид вьюнка или этопозид или его фармацевтически приемлемая соль, или ингибитор ФРВЭ, такой как бевацизумаб. Если это лечение является первой противоопухолевой терапией для этого пациента и проводится с использованием соединения платины, его обычно называют "лечением или терапией 1-ой линии на основе платины". По определению (онлайн определение, предложенное Национальным институтом рака Национального института здравоохранения), терапия 1-ой линии является первым видом лечения примененным к заболеванию. Часто является частью стандартного набора процедур, таких как хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией и лучевой терапией. Когда используется само по себе, то терапия 1-ой линии является лечением, признанным наилучшим лечением. Если это не вылечивает заболевание или вызывает серьезные побочные эффекты, могут быть добавлены другие виды лечения или

использованы вместо него. Оно также называется индукционным лечением, первичной терапией и первичным лечением.

Следующая противоопухолевая терапия для этого пациента будет обычно называться терапией 2-ой линии. По определению (онлайн определение, предложенное Национальным институтом рака Национального института здравоохранения), терапия 2-ой линии представляет собой лечение, которое назначается, когда начальное лечение (или терапия 1-ой линии) не работает или перестает работать.

Следовательно, в соответствии с настоящим изобретением, предыдущие способы лечения рака могут предусматривать хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию с или без адъюванта или используя неоадъювантное лечение.

Описание графических материалов

Фиг. 1: Графическое изображение обычного лечения 1-ой линии на основе платины НМРЛ (6 циклов лечения с продолжительностью лечения составляющей 4,5 месяца) и лечения 2-ой линии без платины быстро прогрессирующего невосприимчивого (выявлено с помощью компьютерной томографии КТ в течение 6 месяцев после начала лечения 1-ой линии на основе платины) и устойчивого (выявлено с помощью компьютерной томографии КТ в течение 6 месяцев после начала лечения 1-ой линии на основе платины) НМРЛ.

На следующих Фиг. (кривые Каплана-Мейера), N является числом пациентов в каждой руке лечения, ось ординат графика (%) представляет собой рассчитанный процент ВБП или ОВ для конкретной проанализированной популяции пациентов и ось абсцисс графика (T) представляет собой время от рандомизации в лечении 2-ой линии в месяцах.

Фиг. 2: На верхнем графике показаны результаты ВБП независимого обзора всей популяции пациентов сНМРЛ (исследование LUME LUNG 1). На нижнем графике показаны результаты ОВ всей популяции пациентов НМРЛ (исследование LUME LUNG 1).

Фиг. 3: На верхнем графике показаны результаты ВБП независимого обзора целевой популяции пациентов с НМРЛ и гистологией плоскоклеточный рак (исследование LUME LUNG 1). На нижнем графике показаны результаты ОВ целевой популяции пациентов с НМРЛ и гистологией плоскоклеточный рак с большой опухолевой нагрузкой (исследование LUME LUNG 1).

Фиг. 4: На верхнем графике показаны результаты ВБП независимого обзора целевой популяции пациентов с НМРЛ и гистологией аденокарцинома (исследование LUME LUNG 1). На нижнем графике показаны результаты ОВ целевой популяции пациентов с НМРЛ и гистологией аденокарцинома (исследование LUME LUNG 1).

Фиг. 5: На верхнем графике показаны результаты ВБП независимого обзора целевой популяции пациентов с НМРЛ и невосприимчивой и устойчивой аденокарциномой со временем t с начала лечения первой линии ранее 9 месяцев (исследование LUME LUNG 1). На нижнем графике показаны результаты ОВ целевой популяции пациентов с НМРЛ и невосприимчивой и устойчивой аденокарциномой со временем t с начала лечения первой линии ранее 9 месяцев (исследование LUME LUNG 1).

Фиг. 6: График показывает результаты ВБП независимого обзора целевой популяции пациентов с НМРЛ и гистологией аденокарцинома (исследование LUME LUNG 2).

Фиг. 7: На верхнем графике показаны результаты ВБП независимого обзора целевой популяции пациентов с НМРЛ и невосприимчивой и устойчивой аденокарциномой со временем t с начала лечения первой линии ранее 9 месяцев (исследование LUME LUNG 2). На нижнем графике показаны результаты ОВ целевой популяции пациентов с НМРЛ и невосприимчивой и устойчивой аденокарциномой со временем t с начала лечения первой линии ранее 9 месяцев (исследование LUME LUNG 2).

Подробное описание изобретения

В рамках настоящего изобретения, предлагается эффективное лечение пациентов с НМРЛ.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения, предлагается эффективное лечение пациентов с НМРЛ со следующей гистологией опухоли: плоскоклеточный рак, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и недифференцированная карцинома.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения, предлагается эффективное лечение субпопуляции пациентов с НМРЛ, а именно пациентов, у которых опухоли развиваются на протяжении 9 месячного периода времени или менее после инициации предварительного лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб.

Как уже упоминалось выше, ФРВЭ- или РФРВЭ-ингибиторы показали только незначительное улучшение ВБП или потерпели неудачу и в первой, и во второй линии пациентов с НМРЛ. До сих пор нет достоверных клинических маркеров или не были определены другие биомаркеры, для того что бы выбрать пациентов, которые, скорее всего, получат пользу от лечения ФРВЭ- или РФРВЭ-ингибиторами и обезопасят других от побочных эффектов и неэффективных способов лечения. Для пациентов с НМРЛ с очень плохим прогностическим исходом после первого лечения с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, и высокой медицинской необходимостью, был открыт период времени до прогрессирования с начала указанного предварительного лечения как прогностический клинический маркер для лечения нинтеданибом или его фармацевтически приемлемой солью. Как прогностический клинический маркер, это время может быть использовано в качестве переменной для указания, для каких пациентов популяции можно ожидать полезный терапевтический эффект от лечения с использованием нинтеданиба или фармацевтической соли, когда используется отдельно или в раздельной, одновременной или последовательной комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными способами лечения.

В рамках сущности настоящего изобретения, период времени t до прогрессирования с начала предварительного лечения не означает продолжительность времени между началом этого лечения (день, в который пациент получит первое назначение этого лечения) и диагнозом прогрессирования опухоли (день, в который опухоль этого пациента диагностирована как прогрессирующая) или, в случае клинического исследования, день рандомизации в следующем лечении.

В рамках сущности настоящего изобретения, невосприимчивая опухоль определяется как опухоль прогрессирующая во времени от предварительного лечения или лечения 1-ой линии и до 6 недель после окончания этого лечения, то есть, когда проводится первая диагностика для оценки, имеет ли место прогрессия.

В рамках сущности настоящего изобретения, устойчивая опухоль определяется как опухоль прогрессирующая от 6 недели после окончания предварительного лечения или лечения 1-ой линии, т.е., когда проводится

первая диагностика для оценки, имеет ли место прогрессия, и до 9 месяцев после начала предварительного лечения или лечения 1-ой линии.

Фиг. 1 является графическим изображением обычного лечения 1-ой линии на основе платины НМРЛ (6 циклов лечения с продолжительностью лечения составляющей 4,5 месяца) и лечения 2-ой линии без платины быстро прогрессирующего невосприимчивого (выявлено с помощью компьютерной томографии КТ в течение 6 месяцев после начала лечения 1-ой линии на основе платины) и устойчивого (выявлено с помощью компьютерной томографии КТ в течение 6 месяцев после начала лечения 1-ой линии на основе платины) НМРЛ.

В рамках сущности настоящего изобретения, прогрессирование опухоли диагностируется с помощью следующих методов: рентгенография головного мозга и грудной клетки, в том числе печени и надпочечников, и сканирование костей в случае костных метастазов, выполненное, например, с помощью компьютерной томографии (КТ сканирование). КООСО (Критерии Оценки Ответа при Солидных Опухолях) прогрессирования заболевания используют для оценки прогрессирования опухоли, как и в большинстве клинических исследований, оценивающих лечение рака. Эти критерии, раскрыты, например, в Eisenhauer EA et al. (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RESICT guideline, version 1.1, Eur J Cancer 2009; 45: 228-247), определяют, что опухоль прогрессирует, когда имеется, по меньшей мере, 20% увеличение суммы диаметров целевых поражений, взяв в качестве ссылки наименьшую сумму в исследовании (это включает базовую сумму, если это наименьшая в исследовании). В дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма также должны продемонстрировать абсолютное увеличение, по меньшей мере, на 5 мм. Появление одного или нескольких новых поражений также рассматривается как прогрессия.

В рамках сущности настоящего изобретения, Выживаемость Без Прогрессии (ВБП) это время между днем рандомизации в клиническом исследовании и диагностированием прогрессирования опухоли или смерти пациента, что наступит ранее. Это определение является определением данным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для ВБП.

В рамках сущности настоящего изобретения, Общая Выживаемость (ОВ) это время между днем рандомизации в клиническом исследовании и смертью

пациента по любой причине. Это определение является определением данным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для ОВ.

Следующие детали и результаты, касающиеся фазы III клинических исследований LUME LUNG 1 и 2, предназначены для иллюстрации настоящего изобретения.

Нинтеданиб, тройной ингибитор ангиокиназы, принимает участие в перспективной разработке с двумя основными исследованиями во 2-ой линии НМРЛ. Клиническое исследование LUME LUNG 1 исследует комбинацию нинтеданиба и доцетакселя по сравнению с доцетакселем и плацебо во второй линии пациентов с развитым НМРЛ. Клиническое исследования LUME LUNG 2 исследует комбинацию нинтеданиба и пеметрекседа по сравнению с пеметрекседом и плацебо во второй линии пациентов с развитым НМРЛ.

Для клинических исследований, активные ингредиенты вводят в форме их соответствующих фармацевтически приемлемых солей. В случае нинтеданиба, это солевая форма, которая использовалась при разработке и во время клинических исследований проведенных для регистрационного свидетельства, а именно форма моноэтансульфонатной соли соединения (МНН нинтеданиба эзилат). В случае пеметрекседа, эта солевая форма также может быть найдена на рынке, а именно в виде динатриевой соли.

В исследованиях описанных выше, 1-ая линия лечения включает ограниченное количество цитотоксической химиотерапии, целенаправленного лечения или поддерживающего лечения после окончания цитотоксической химиотерапии.

Фаза 3 клинического исследования LUME LUNG 1 (LL1): многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование

Основание

LUME LUNG 1 представляет собой плацебо-контролированную фазу 3 исследования, исследующего нинтеданиб + доцетаксель у пациентов с локально развитым/метастатическим прогрессирующим НМРЛ после одного предварительного режима. LUME LUNG 1 рандомизировал 1314 пациентов (все гистологии) к нинтеданиб + доцетаксель или плацебо + доцетаксель.

Способ

Пациентов с приемлемыми Стадиями IIIB/IV НМРЛ (стратифицированы по статусу показателя ВООГ, предварительно лечили бевацизумабом, гистологии

опухоли и наличию метастазов в головной мозг) рандомизировали 1:1 нинтеданибом 200 мг перорально вдд + доцетакселем 75 мг/м^2 вв q21d (N = 655; Рука А) или плацебо + доцетаксель (N = 659; Рука В). H_0 был протестирован в первичной конечной точке централизовано рассмотренных ВБП после 713 событий (двусторонняя $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$). Вторичная конечная ОВ была протестирована иерархически (общая $\alpha = 5\%$ двусторонняя, $\beta = 20\%$), сначала у пациентов с аденокарциномой по времени t с начала лечения 1-ой линии подчинено 9 месяцам (t<9 мес.), затем у всех пациентов с диагностированной аденокарциномой и затем у всех пациентов. Эта иерархия была введена после пояснительных анализов выявивших t<9 мес., как прогностический клинический маркер для лечения нинтеданибом перед раскрытием для окончательного анализа ОВ.

Результаты

Характеристики пациентов были сбалансированы между двумя руками.

Преимущество нинтеданиба по сравнению с плацебо наблюдалось во всей популяции пациентов с НМРЛ данного исследования, со средним улучшением централизованно оцененной ВБП в 0,8 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 3,5 месяцев для пациентов, которых лечили нинтеданибом, в Руке А по сравнению с 2,7 месяцами для плацебо в Руке В), и со средним улучшением ОВ в 1 месяц для пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 10,1 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданибом, в Руке А, по сравнению с 9,1 месяцами для плацебо в Руке В). Результат показан на Фиг. 2 и Таблице 2.

Преимущество для нинтеданиба по сравнению с плацебо наблюдалось в популяции пациентов данного исследования с НМРЛ и гистологией плоскоклеточный рак, со средним улучшением ВБП в 0,4 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 3,0 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданиб + доцетаксель, в Руке А, по сравнению с 2,6 месяцами для пациентов, которых лечили плацебо + доцетаксель, в Руке В). Результат показан на Фиг. 3 и Таблице 2.

Не было заметно преимуществ в ОВ между пациентами, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо, для пациентов с НМРЛ и гистологией плоскоклеточный рак.

Однако, преимущество для нинтеданиба по сравнению с плацебо наблюдалось в популяции пациентов данного исследования с НМРЛ и гистологией плоскоклеточный рак и большой опухолевой нагрузкой, со средним улучшением ОВ в 1,6 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ОВ составляет 7,7 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданиб + доцетаксель, в Руке А по сравнению с 6,1 месяца для пациентов, которых лечили плацебо + доцетаксель, в Руке В). Результаты показаны на Фиг. 3 и Таблице 2.

Преимущество для нинтеданиба по сравнению с плацебо наблюдалось в популяции пациентов данного исследования с НМРЛ и гистологией аденокарцинома, со средним улучшением ВБП в 1,4 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 4,2 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданиб + доцетаксель, в Руке А, по сравнению с 2,8 месяца для пациентов, которых лечили плацебо + доцетаксель, в Руке В), и со средним улучшением ОВ в 2,3 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 12,6 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданибом, в Руке А, по сравнению с 10,3 месяца для плацебо в Руке В). Результаты показаны на Фиг. 4 и Таблице 2.

Исследования взаимодействия и СР 95% ДИ были использованы для выбора отсечки на 9 месяце, поскольку начало лечения 1-ой линии определяется быстрым развитием целевой популяции (t<6 мес.).

Преимущество для нинтеданиба по сравнению с плацебо дополнительно видно в быстро прогрессирующей t<9 мес. популяции пациентов с НМРЛ в этом исследовании с гистологией аденокарцинома, со средним улучшением ВБП в 2,7 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 4,2 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданиб + доцетаксель, по сравнению с 1,5 месяца для пациентов, которых лечили плацебо + доцетаксель, с СР 0,68 и ДИ 0,54–0,84, и с p=0,0005), и со средним улучшением ОВ в 3 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (средняя ВБП составляет 10,9 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданибом, в Руке А, по сравнению с 7,9 месяца для плацебо в Руке В). Результаты показаны на Фиг. 5 и Таблице 2.

Раскрытое выше преимущество также было подтверждено в популяции пациентов с быстро прогрессирующим НМРЛ, выбранной с отсечкой 4 или 6 месяца начиная с лечения 1-ой линии данного исследования с НМРЛ и гистологией опухоли аденокарцинома (t<4 мес. или t<6 мес. быстро прогрессирующей целевой популяции).

Вывод

Таким образом, исследование LUME LUNG 1 достигло своей основной конечной точки ВБП. Таким образом, исследование LUME LUNG 1 также встретило свою вторичную конечную ОВ. Кроме того, детальные данные и результаты будут представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2013 году. Время с момента запуска лечения 1-ой линии был единственным прогностическим и предсказуемым клиническим маркером для 2-ой линии комбинированного лечения нинтеданибом пациентов с развившимся НМРЛ. Время t менее 9 месяцев было ратифицировано в этом исследовании НМРЛ как прогностический клинический маркер для успешного лечения 2-ой линии с использованием нинтеданиба для пациентов с НМРЛ наиболее невосприимчивых или устойчивых к лечению 1-ой линии на основе платины.

Можно ожидать, что раскрытое выше преимущество подтвердится в популяции пациентов с быстро прогрессирующим НМРЛ с другими подтипами гистологии, нежели гистология аденокарцинома, таких как плоскоклеточный рак, крупноклеточная карцинома и недифференцированная карцинома. Также можно ожидать, что раскрытое выше преимущество подтвердиться в популяции пациентов с быстро прогрессирующим НМРЛ с другими подтипами плоскоклеточного рака, крупноклеточной карциномы и недифференцированной карциномы, выбранной с отсечкой менее чем 9 месяцев начиная с лечения 1-ой линии, такой как, например, отсечкой 4 или 6 месяцев начиная с лечения 1-ой линии (t<4 мес. или t<6 мес. быстро прогрессирующей целевой популяции).

Фаза 3 клинического исследования LUME LUNG 2 (LL2): многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование

Основание

LUME LUNG 2 представляет собой плацебо-контролированную фазу 3 исследования, исследующего безопасность и эффективность нинтеданиб + доцетаксель по сравнению с плацебо + пеметрексед у пациентов с развившимся

НМРЛ, который предварительной лечился химиотерапевтически. LUME LUNG 2 рандомизировал пациентов к нинтеданиб + пеметрексед или плацебо + пеметрексед.

Способ

Пациентов с приемлемыми Стадиями IIIB/IV НМРЛ (стратифицированы по статусу показателя ВООГ, предварительно лечили бевацизумабом, гистологии опухоли и присутствию метастазов в головной мозг) рандомизировали 1:1 нинтеданибом 200 мг по вдд + пеметрекседом 500 мг/м^2 вв q21d (n = 351; Рука А) или плацебо + пеметрекседом 500 мг/м^2 вв q21d (n = 349; Рука В). Позволяли развитие до прогрессирующего заболевания (ПЗ) или неприемлемой токсичности нинтеданиба, плацебо, пеметрекседа или их комбинации. H_0 был протестирован на популяции Начавшая Проходить Лечение (НПЛ) после 394 событий имевших место (двусторонний α=5%). Первичная конечная точка была централизовано рассмотренным ВБП. Вторичные конечные точки включали ОВ, оцененное исследователем ВБП, частоту ответа (ЧО), безопасность и качество жизни (КЖ). Пошаговый выбор, используя моделирование пропорциональных рисков Кокса и дерево рекурсивного разделения, выявленных исходных переменных прогностических для ВБП в Руке В (плацебо) в LUME LUNG 2. Исследования ковариаты взаимодействия и кривые взаимодействия соотношение рисков (СР) показали прогностические факторы улучшения ВБП в Руке А (пациенты, которых лечили нинтеданибом) из LUME LUNG 2. Эти способы были применены к данным Комитета Мониторинга Данных (КМД) LUME LUNG 2, чтобы развить гипотезу, которая была испытана и утверждена в три стадии: (I) внутреннее подтверждение с использованием централизованно оцененной ВБП и внутреннюю проверку с помощью данных ОВ клинических исследований LL2; (II) внешнее подтверждение с использованием данных первичного анализа независимого клинического исследования LL1 (централизованно оценочная ВБП и внутренняя проверка с помощью данных ОВ); и (III) внешнюю проверку с использованием окончательных данных ОВ клинического исследования LL1.

Результаты

Исходные характеристики пациентов были сбалансированы между нинтеданиб + пеметрексед (Рука А) по сравнению с плацебо + пеметрексед (Рука В): средний возраст был 59 лет в обеих популяциях пациентов; частота пациентов женского пола была 45% (Рука А) по сравнению с 42% (Рука В);

частота пациентов соответствующих статусу I ВООГ была 62% (Рука А) по сравнению с 61%(Рука В); частота пациентов с аденокарциномой была 95% (Рука А) по сравнению с 93% (Рука А); предварительное лечение бевацизумабом было 8% в обеих популяциях пациентов.

На основании безрезультатности анализа Комитета Мониторинга Данных (КМД) оцененных исследователями ВБП, регистрация была остановлена после рандомизации 713/1300 запланированных пациентов. Тем не менее, не было выявлено никаких проблем безопасности. Текущие пациенты были выведены из слепого метода и последующее исследование было продолжено в соответствии с протоколом клинического исследования. Последующий анализ Начавших проходить лечение (НАЛ) первичной конечной точки (центрально рассмотренной ВБП) отдавал предпочтение пациентам, которых лечили нинтсданибом (Рука А), по сравнению с плацебо (Рука В), со средней ВБП 4,4 для пациентов, которых лечили нинтеданибом (Рука А), по сравнению с 3,4 месяца для плацебо (Рука В). Таким образом, наблюдалось среднее улучшение ВБП в 1 месяц у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо. Контроль заболевания также значительно улучшился у пациентов, которых лечили нинтеданибом. Результаты показаны на Фиг. 6 и Таблице 2. Однако, было выявлено отсутствие разницы в общей выживаемости (СР 1,01) между обеими руками.

Время t с начала 1-ой линии было только прогностическим и предсказываемым клиническим маркером для 2-ой линии комбинации нинтеданиба у пациентов с диагностированным НМРЛ и аденокарциномой. Тесты взаимодействия и 95% Доверительные Интервалы (ДИ) Соотношения Риска (СР) были использованы для отсечки 9 месяцев с начала 1-ой линии для определения целевой популяции (t<9 мес.). Наблюдалось преимущество в 1,3 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо в популяции пациентов t<9 мес. в LUME LUNG 2, со средней ВБП для пациентов, которых лечили нинтеданибом (Рука А), в 4,1 месяца, по сравнению с 2,8 месяца для плацебо (Рука В). Кроме того, наблюдалось преимущество в 1,3 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо в популяции пациентов t<9 мес. в LUME LUNG 2, со средней ОВ для пациентов, которых лечили нинтеданибом (Рука А), в 10,6 месяца, по сравнению с 9,3 месяца для плацебо (Рука В).Результаты показаны на Фиг. 7 и Таблице 2.

Вывод

Была достигнута первичная конечная точка, хотя исследование было досрочно прекращено. Лечение с использованием нинтеданиб + пеметрексед значительно улучшало централизованно рассмотренную Выживаемость без прогрессии (ВБП) по сравнению плацебо + пеметрексед у пациентов с развитыми опухолями НМРЛ, ранее подвергнутых лечению химиотерапией и имеющих управляемый профиль безопасности. Кроме того, подробные данные и результаты будут представлены на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2013 году.

В линии с найденными LUME LUNG 1, в LUME LUNG 2, нинтеданиб в комбинации с пеметрекседом также независимо улучшал оцененную ВБП у пациентов с аднокарциномой невосприимчивой к платине (средняя ВБП 4,0 месяца) по сравнению с пеметрекседом в комбинации с плацебо (средняя ВБП 2,8 месяца).

Время t< 9 месяца было утверждено в этом исследовании НМРЛ как прогностический клинический маркер и предсказываемый клинический маркер нинтеданиба выгодный для пациентов с аденокарциномой наиболее невосприимчивых к лечению 1-ой линии на основе платины.

Кроме того, эти пациенты показали также улучшение в одном показателе качества жизни пациента. Время до ухудшения кашля было значительно увеличено для этих быстро прогрессирующих пациентов, со средним улучшением времени до ухудшения кашля 3,7 месяца у пациентов, которых лечили нинтеданибом, по сравнению с плацебо (среднее время до ухудшения кашля 7,2 месяца для пациентов, которых лечили нинтеданиб + пеметрексед, по сравнению с 3,5 месяца для пациентов, которых лечили плацебо + пеметрексед с СР 0,66 (ДИ: 0,47-0,93, p = 0,0158).

Действие вышеописанного клинического маркера было более выражено у пациентов с гистологией аденокарцинома в независимом клиническом исследовании LUME LUNG 1 (внешняя проверка на основе централизованного оценочного ВБП и внутренняя проверка, используя данные ОВ).

Эти открытия были подтверждены в качестве предварительных подгрупп с данными конечной общей выживаемости (ОВ) клинического исследования LUME LUNG 1 (внешняя проверка с использованием данных конечной ОВ).

Можно ожидать, что раскрытое выше преимущество подтвердится в быстро прогрессирующей популяции пациентов с НМРЛ с другими подтипами гистологии, нежели гистология аденокарцинома, таких как плоскоклеточный рак, крупноклеточная карцинома и недифференцированная карцинома. Также можно ожидать, что раскрытое выше преимущество подтвердится в быстро прогрессирующей популяции пациентов с НМРЛ подтипов плоскоклеточный рак, крупноклеточная карцинома и недифференцированная карцинома, выбранная с отсечкой менее 9 месяцев начиная с лечения 1-ой линии, такой как, например, отсечкой 4 или 6 месяцев начиная с лечения 1-ой линии (t<4 мес. или t<6 мес. быстро прогрессирующей целевой популяции).

Результаты статистического анализа двух клинических исследований LUME LUNG 1 (LL1) и LUME LUNG 2 (LL2) сведены в Таблице 2 ниже.

Таблица 2

Популяция пациентов с НМРЛ	Улучшение средней ВБП и средней ОВ нинтеданиба по сравнению с плацебо	Статистические значения		
		СР	95% ДИ	p
LL1 все (Фиг. 2)	0,8 месяца (ВБП) 1 месяц (ОВ)	0,85 0,94	0,75–0,96 0,83–1,05	0,0070 0,2720
LL1 плоские клетки (Фиг. 3)	0,4 месяца (ВБП) Нет (ОВ)	0,83 1,01	0,69–1,01 0,85-1,21	0,0569 0,8907
LL1 плоские клетки с большой опухолевой нагрузкой (Фиг. 3)	0,9 месяца (ВБП) 1,6 месяца (ОВ)	0,71 0,82	0,56-0,91 0,65–1,04	0,0072 0,0995
LL1 аденокарцинома (Фиг. 4)	1,4 месяца (ВБП) 2,3 месяца (ОВ)	0,84 0,83	0,71-1,00 0,70–0,99	0,0485 0,0359
LL1 аденокарцинома t<9 мес. (Фиг. 5)	2,7 месяца (ВБП) 3 месяца (ОВ)	0,68 0,75	0,54–0,84 0,60–0,92	0,0005 0,0073
LL2 все (Фиг. 6)	1 месяца (ВБП) Нет (ОВ)	0,84 1,01	0,70–1,00 0,85-1,21	0,0506 0,8940
LL2 аденокарцинома t<9 мес. (Фиг. 7)	1,3 месяца (ВБП) 1,3 месяца (ОВ)	0,79 0,87	0,63–1,00 0,69-1,10	0,0527 0,255

НМРЛ, ВБП, ОВ, СР, ДИ и p определены в разделе Аббревиатуры

Статистические методы

Два статистических метода были использованы для идентификации подгрупп в клинических исследованиях LUME LUNG 1 и 2, а именно, метод рекурсивного разделения разработанный Hothorn et al. (Hothorn T et al., Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework, Journal of

Computational and Graphical Statistics, 2006, Volume 15, Number 3, Pages 651–674), включающий тест перестановок разработанный Strasser and Weber (Helmut Strasser & Christian Weber, On the asymptotic theory of permutation statistics, Mathematical Methods of Statistics, 1999, Vol 8, 220-250) и подход ступенчатого отбора как пояснил Collett (D. Collett, Modelling Survival Data in Medical Research, Chapman & Hall/CRC, London, UK, 2nd edition, 2003). Для того чтобы исследовать будут ли выявленные прогностические факторы также связаны с ответом на лечение с использованием нинтеданиба, был проведен тест взаимодействия лечение-ковариат как пояснил Collett (D. Collett, Modelling Survival Data in Medical Research, Chapman & Hall/CRC, London, UK, 2nd edition, 2003).

В случае значительного взаимодействия между лечением и непрерывной переменной, а не только полученной классификация путем исследования рекурсивного разбиения, но также было оценено в глобальном масштабе соотношение рисков CP (эффективность лечения) в различных значениях взаимодействующей ковариаты. Были получены графики этого соотношения рисков от взаимодействия лечения и соответствующих пределов ДИ 95% для того чтобы наглядно отобразить зависимость эффективности лечения на взаимодействующие ковариаты.

Значения ковариаты ниже (или выше) для которых оцененная точка CP является <1 и для которых ширина ДИ 95% является маленькой считались определенной подгруппой пациентов с большей пользой лечения. Кривые Каплан-Мейера и Форреста также были использованы для графического представления результатов.

Дополнительные варианты реализации

Заболевания, которые могут лечиться с помощью 3-Z-[1-(4-(N-((4-метил-пиперазин-1-ил)-метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенилметилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинона или его фармацевтически приемлемой соли и особенно его моноэтансульфонатной соли, когда используется отдельно или необязательно в комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными видами лечения, такими как, например, радиотерапия, являются заболевания, связанные с клеточной пролиферацией, миграцией или апоптозом клеток миеломы, ангиогенезом или фиброзом.

В предпочтительном варианте реализации, заболевание включает присутствие опухоли.

В другом варианте реализации, заболевание представляет собой прогрессирующий рак.

В другом варианте реализации, заболевание выбирают из немелкоклеточного рака легких (НМРЛ).

Как указано выше, виды лечения настоящего изобретения, как определено в данном документе, представляют интерес благодаря их антиангиогенному действию и/или влиянию на проницаемость сосудов. Ангиогенез и/или увеличение сосудистой проницаемости присутствует в широком диапазоне болезненных состояний, включая рак (в том числе лейкоз, саркома Капоши, множественная миелома, лимфома, НМРЛ, мезотелиомп, почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак толстой кишки, рак яичников), диабет, псориаз, ревматоидный артрит, гемангиому, острые и хронические нефропатии, атеромы, артериальный рестеноз, аутоиммунные заболевания, острое воспаление, астму, лимфоэдему, эндометриоз, дисфункциональное маточное кровотечение, фиброз, цирроз и заболевания глаз с пролиферацией ретинальных сосудов, включая возрастную макулярную дегенерацию.

Комбинированное лечение настоящего изобретения, как определено в данном документе, может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения индивидуальных компонентов указанного лечения. Комбинированное лечение, как определено в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать хирургическое вмешательство или лучевую терапию или дополнительное химиотерапевтическое средство или нацеливающий агент в дополнение к комбинированному лечению изобретения. Хирургическое вмешательство может включать стадию частичного или полного удаления опухоли до, во время или после назначения комбинированного лечения, как описано в данном документе.

Лечение химиотерапевтическими агентами, такими как пеметрексед или нинтеданиб может быть связано с неблагоприятными проявлениями, такими как миелосупрессия и неблагоприятные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, включая мукозит, диарея, тошнота/рвота и нейтропения. Для предотвращения этих токсических проявления, пациенты могут получать адекватную премедикацию и сопутствующую терапию с использованием

дексаметазона (или эквивалентного кортикостероидного режима), фолиевой кислоты, витамина B12, лоперамида, метоклопрамида, прохлорпрамида или дименгидрината.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли 3-Z-[1-(4-(N-((4-метилпиперазин-1-ил)-метилкарбонил)-N-метиламино)анилино)-1-фенил-метилен]-6-метоксикарбонил-2-индолинона, которые уже были описано выше, могут, например, включать кислотно-аддитивные соли. Такие кислотно-аддитивные соли включают, например, соли с неорганическими или органическими кислотами, образующими фармацевтически приемлемые анионы, такие как с галогенидами водорода или с серной или фосфорной кислоты, или трифторуксусной, лимонной или малеиновой кислотой. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с неорганическим или органическим основанием, которое дает фармацевтически приемлемый катион. Такие соли с неорганическими или органическими основаниями включают, например, соли щелочных металлов, такие как натриевые или калиевые соли, и соли щелочноземельного металла, таких как кальциевые или магниевые соли.

В соответствии с настоящим изобретением, соединения могут быть сформулированы с использованием одного или более фармацевтически приемлемых наполнителей или носителей. Пригодные рецептуры, которые могут быть использованы в рамках настоящего изобретения, уже были описаны в литературе и в патентных заявках, связанных с этими соединениями. Эти рецептуры включены в данный документ посредством ссылки.

В одном из вариантов реализации в соответствии с настоящим изобретением, рецептурой для соединения Формулы A1 является жидкая суспензия активного вещества, содержащая предпочтительно липидный носитель, загуститель и вещество, способствующее скольжению/солюбилизирующий агент, наиболее предпочтительно, в которой липидный носитель выбран из глицеридов кукурузного масла, диэтиленгликольмоноэтилэфира, этанола, глицерина, гликофурола, макрогольглицеролкаприлокапрата, макрогольглицероллинолеата, частичных глицеридов со средней длиной цепи, триглицеридов со средней длиной цепи, полиэтиленгликоля 300, полиэтиленгликоля 400, полиэтиленгликоля 600, полиоксилкасторового масла, полиоксилгидрогенизированного касторового

масла, пропиленгликольмонокаприлата, пропиленгликольмонолаурата, рафинированного соевого масла, триацетина, триэтилцитрата или их смесей, загуститель выбирают из олеогельобразующих наполнителей, таких как коллоидный кремнезем или бентонит, или липофильных или амфифильных наполнителей высокой вязкости, таких как полиоксилгидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированные макрогольглицерол-гидроксистеараты растительных масел, макрогольглицерол-рицинолеат и твердые жиры и вещество, способствующее скольжению/солюбилизирующий агент выбирают из лецитина, необязательно дополнительно содержащая один или несколько макрогольглицеролов, предпочтительно выбранных из макрогольглицерол-гидроксистеарата или макрогольглицерол-рицинолеата. Липидная суспензия может быть получена с помощью обычных способов получения рецептур известных из литературы, т.е. смешиванием ингредиентов при заранее определенной температуре в предварительно определенном порядке с получением гомогенизированной суспензии.

Упомянутая выше рецептура может быть предпочтительно включена в фармацевтическую капсулу, предпочтительно мягкую желатиновую капсулу, характеризующуюся тем, что оболочка капсулы содержит, например, глицерин в качестве пластификатора, или твердую желатиновую капсулу или гидроксипропилметилцеллюлозную (ГПМЦ) капсулу, необязательно с уплотнением или обвязкой. Капсула фармацевтической дозированной формы может быть получена с помощью обычных способов получения капсул, известных из литературы. Мягкая желатиновая капсула может быть получены с помощью обычных способов производства мягких желатиновых капсул, известных из литературы.

Упомянутая выше рецептура или упомянутая выше капсула может быть использована в диапазоне доз от 0,1 мг до 20 мг активного вещества/кг массы тела, предпочтительно от 0,5 мг до 4 мг активного вещества/кг массы тела.

Упомянутые выше капсулы могут быть упакованы в пригодный стеклянный контейнер, или мягкий пластиковый контейнер, или в алюминиевый мешок, или двойной полимерный мешок.

Дозировки и схемы могут меняться в зависимости от конкретного болезненного состояния и общего состояния пациента. Дозы и схемы могут также варьироваться, если, в дополнение к лечению соединением А настоящего

изобретение или его фармацевтически приемлемой солью, используется один или более дополнительных химиотерапевтических агентов. Планирование может быть определено практикующим врачом, который лечит каждого конкретного пациента.

Лучевая терапия может быть назначена в соответствии с известными практиками клинической лучевой терапии. Дозы ионизирующего излучения будут известны для применения в клинической лучевой терапии.

Размер дозы каждой терапии, которая требуется для терапевтического или профилактического лечения конкретного болезненного состояния будут обязательно меняться в зависимости от субъекта подвергаемого лечению, способа введения и степени тяжести заболевания, подлежащего лечению. Соответственно, оптимальная дозировка может быть определена практикующим врачом, который лечит каждого конкретного пациента. Например, может быть необходимо или желательно уменьшить вышеупомянутые дозы компонентов комбинированной терапии для того чтобы снизить токсичность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нинтеданиб для применения в способе лечения немелкоклеточного рака легких у пациента, который предварительно получал лечение с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, где способ включает лечение указанного пациента используя режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациента подвергаемого лечению выбирают для лечения на основе имеющихся проявлений развития рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения.

2. Нинтеданиб для применения в способе по п. 1, где указанным предварительным лечением с использованием противоопухолевого лечения, другого нежели нинтеданиб, является монотерапевтическое лечение с использованием соединения платины или комбинированное лечение соединением платины с одним или более дополнительных терапевтических агентов, других нежели нинтеданиб, с или без адъюванта или используя неоадъювантное лечение.

3. Нинтеданиб для применения в способе по п. 1, где режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой режим лечения с использованием нинтеданиба или эзилата нинтеданиба, когда используется отдельно или в раздельной, одновременной или последовательной комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными терапевтическими лечениями.

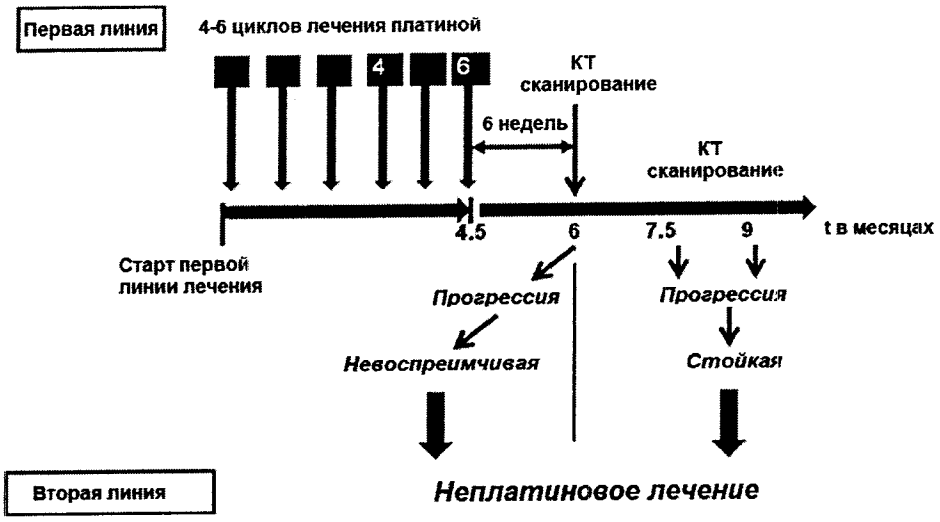
4. Нинтеданиб для применения в способе по п. 1, где режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой комбинированный режим лечения с использованием противоракового лекарственного средства растительного происхождения, выбранного из доцетакселя или паклитакселя или его фармацевтически приемлемой соли, или с использованием антифолата, выбранного из пеметрекседа или пралатрексата или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ лечения немелкоклеточного рака легких у пациента, который предварительно получал лечение с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, где способ включает лечение указанного пациента используя режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациента подвергаемого лечению выбирают для лечения на основе имеющихся проявлений развития рака на протяжении 9 месячного периода времени или менее после начала указанного предварительного лечения.

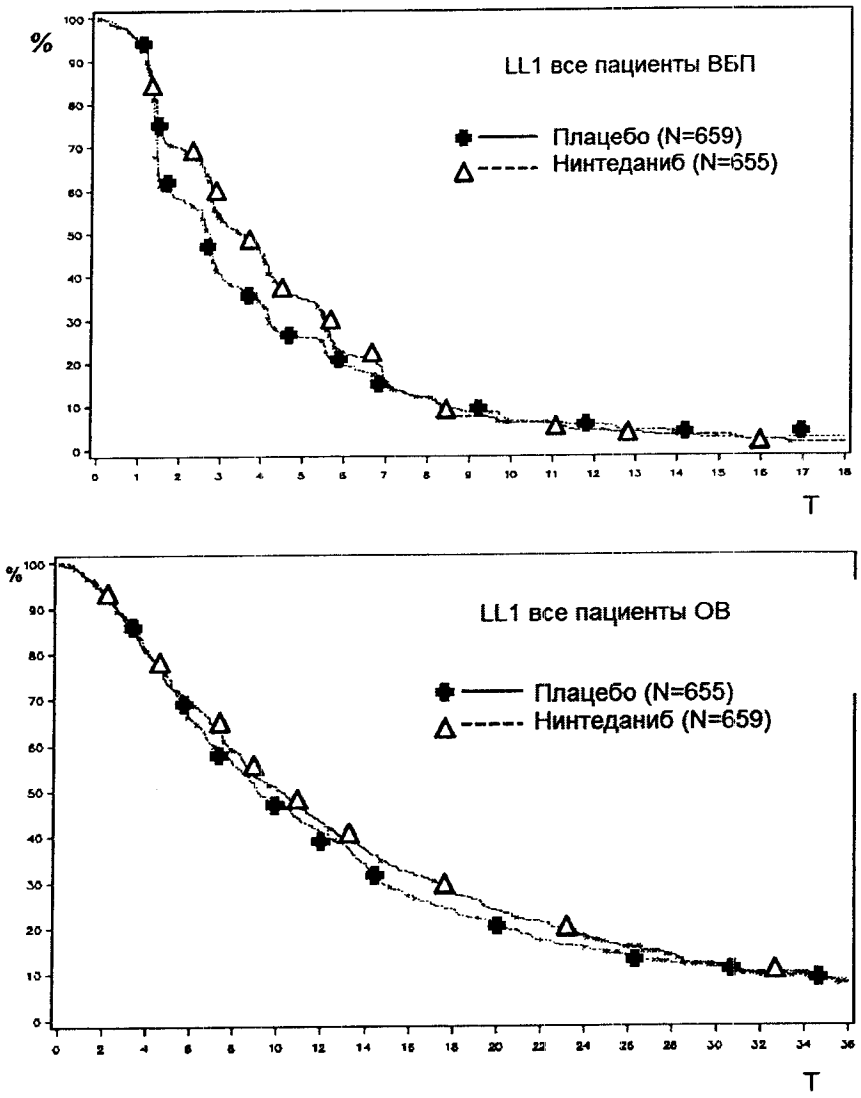
6. Способ по п. 5, где указанное предварительное лечение с использованием противоопухолевой терапии, другой нежели нинтеданиб, представляет собой монотерапевтическое лечение с использованием соединения платины, или комбинированное лечение соединением платины с одним или более дополнительных терапевтических агентов, других нежели нинтеданиб, с или без адъюванта или используя неоадъювантное лечение.

7. Способ по п. 5, где режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой режим лечения с использованием нинтеданиба или эзилата нинтеданиба, когда используется отдельно или в раздельной, одновременной или последовательной комбинации с дополнительными фармацевтически активными ингредиентами и/или дополнительными терапевтическими лечениями.

8. Способ по п. 5, где режим лечения, включающий введение нинтеданиба или его фармацевтически приемлемой соли, представляет собой комбинированный режим лечения с использованием противоракового лекарственного средства растительного происхождения, выбранного из доцетакселя или паклитакселя или его фармацевтически приемлемой соли, или с использованием антифолата, выбранного из пеметрекседа или пралатрексата или его фармацевтически приемлемой соли.

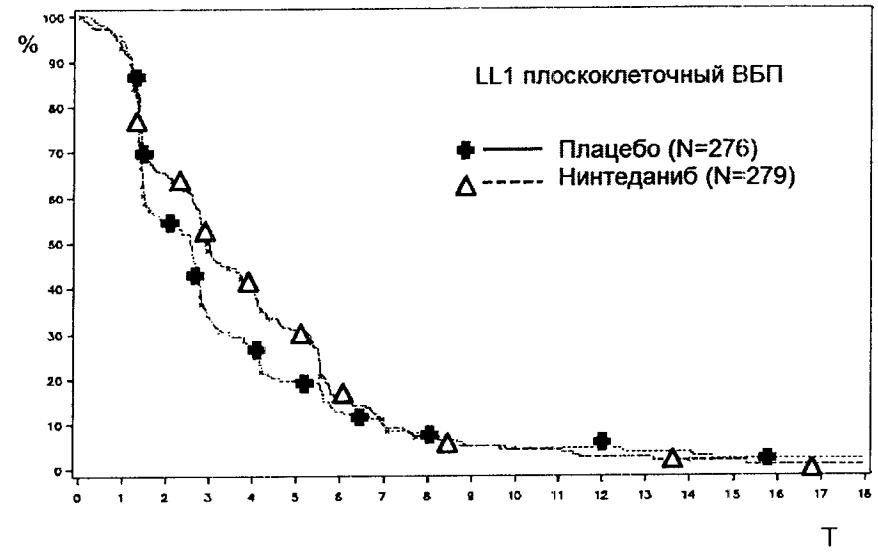

Первая линия
4-6 циклов лечения платиной
4
6
КТ
сканирование
6 недель
КТ
сканирование
4.5
6
7.5
9
t в месяцах
Старт первой
линии лечения
Прогрессия
Прогрессия
Невоспреимчивая
Стойкая
Вторая линия
Неплатиновое лечение

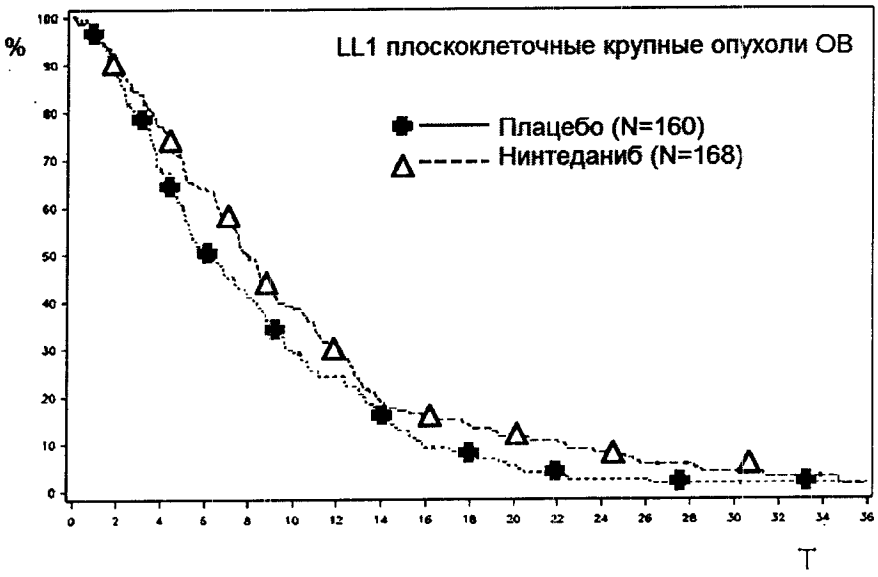
ФИГ. 1


%
LL1 все пациенты ВБП
Плацебо (N=659)
Нинтеданиб (N=655)
T
%
LL1 все пациенты ОВ
Плацебо (N=655)
Нинтеданиб (N=659)
T

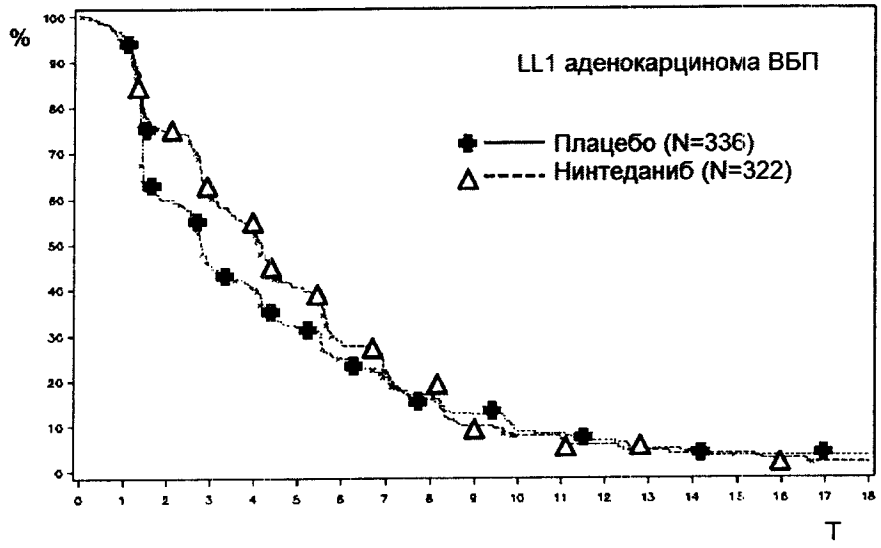
ФИГ. 2

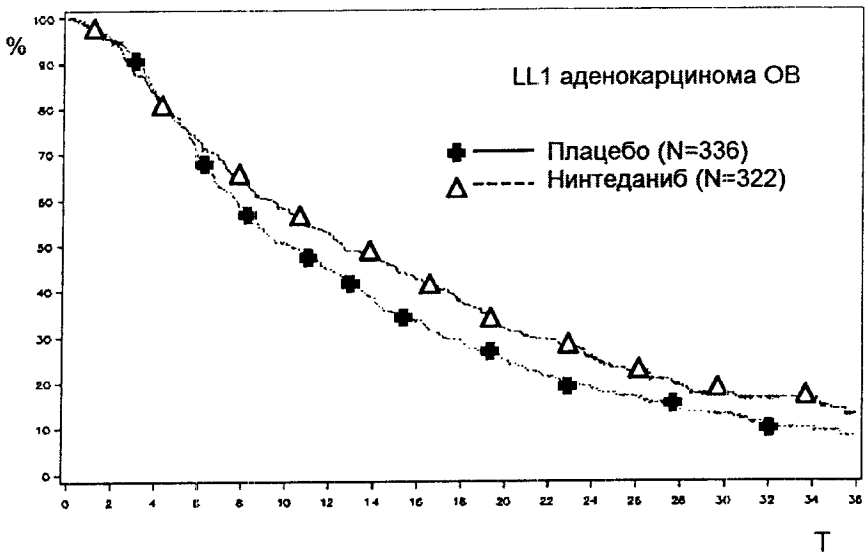
5


%
LL1 плоскоклеточный ВБП
Плацебо (N=276)
Нинтеданиб (N=279)
T

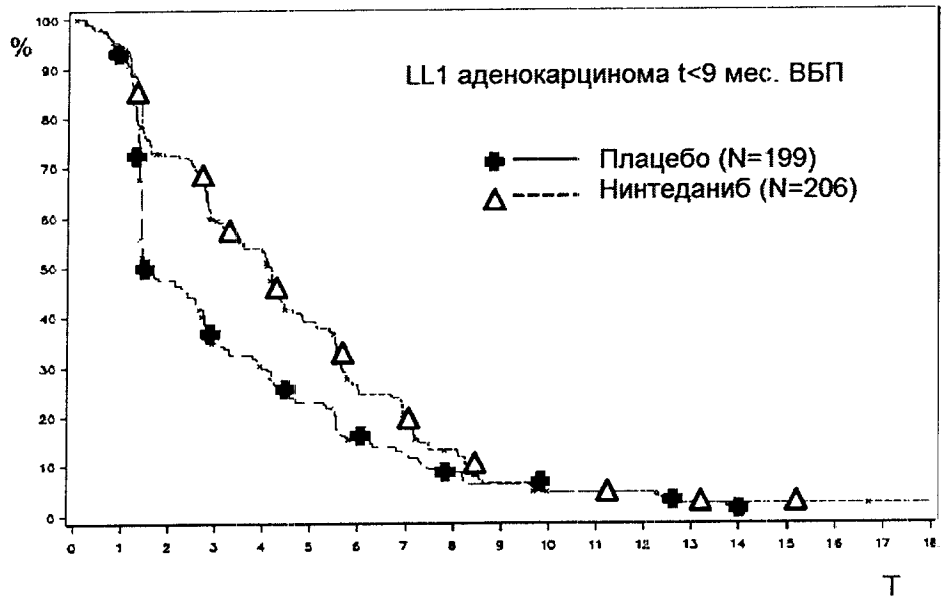

%
LL1 плоскоклеточные крупные опухоли ОВ
Плацебо (N=160)
Нинтеданиб (N=168)
T

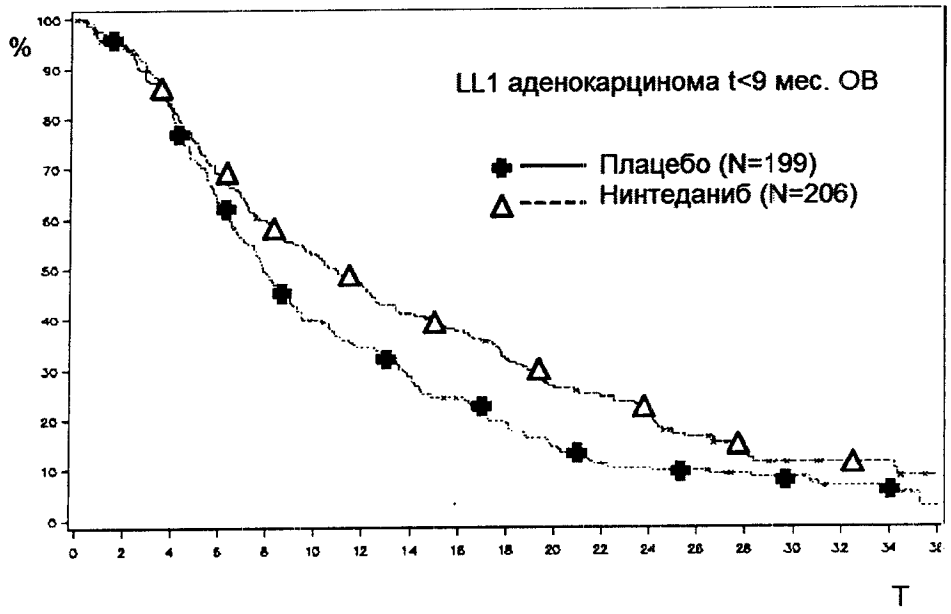
ФИГ. 3


%
LL1 аденокарцинома ВБП
Плацебо (N=336)
Нинтеданиб (N=322)
T

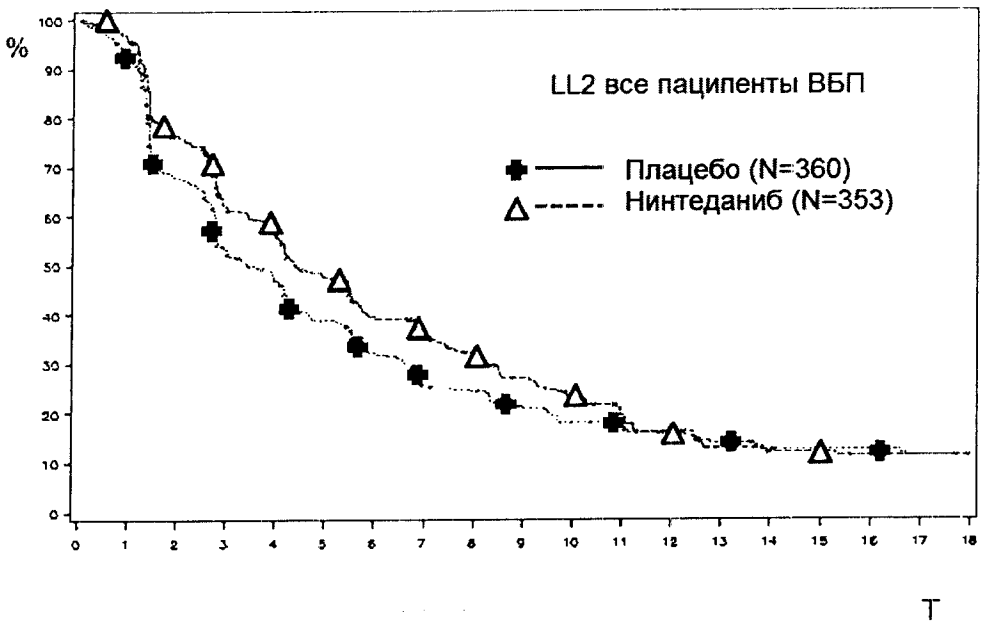


ФИГ. 4

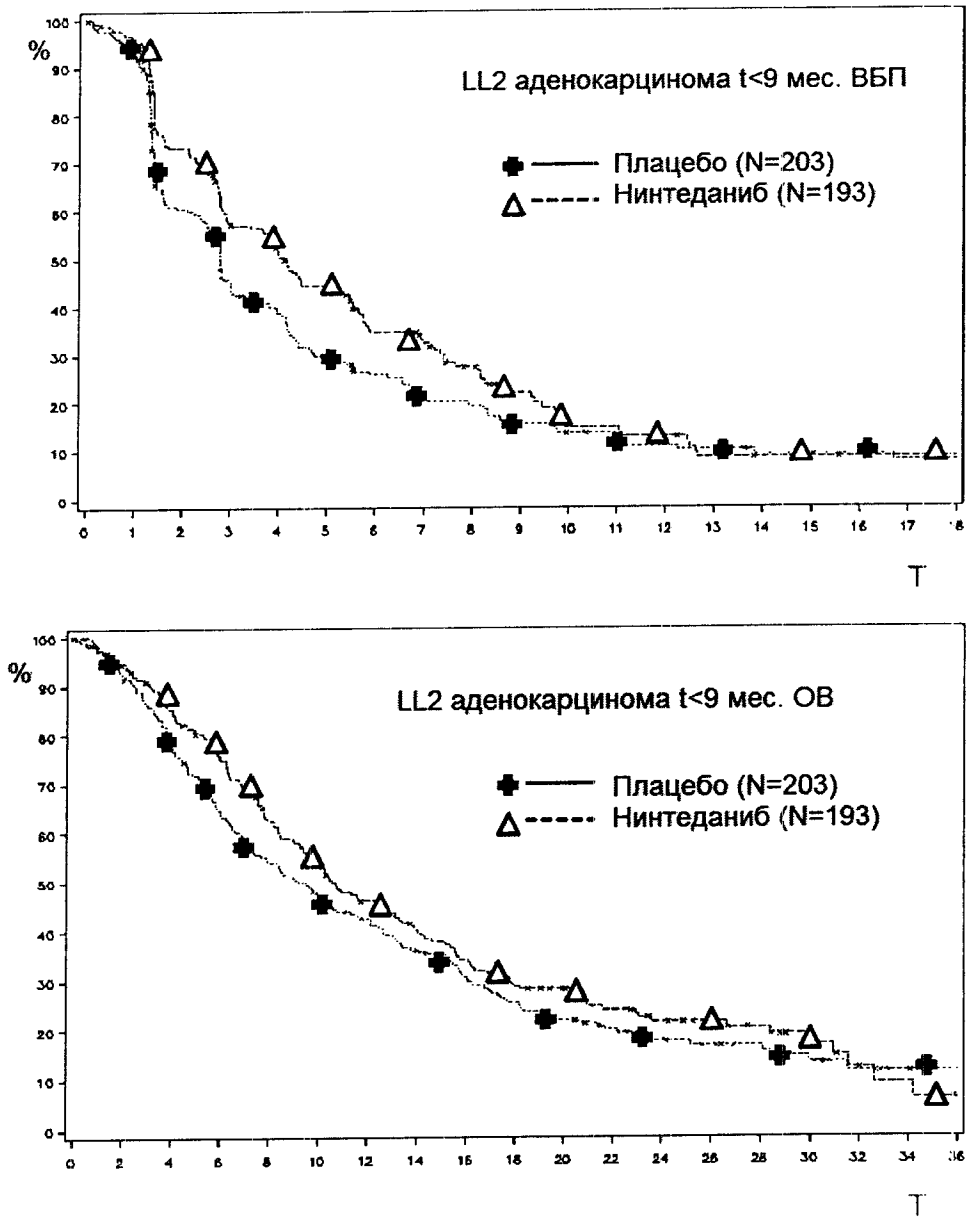

%
LL1 аденокарцинома t<9 мес. ВБП
Плацебо (N=199)
Нинтеданиб (N=206)
T


%
LL1 аденокарцинома t<9 мес. ОВ
Плацебо (N=199)
Нинтеданиб (N=206)
T

ФИГ. 5



ФИГ. 6


%
LL2 аденокарцинома t<9 мес. ВБП
Плацебо (N=203)
Нинтеданиб (N=193)
T
%
LL2 аденокарцинома t<9 мес. ОВ
Плацебо (N=203)
Нинтеданиб (N=193)
T

ФИГ. 7