

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.05

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ТИВОЗАНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ

(31) 62/756,033

(32) 2018.11.05

(33) US

(86) PCT/US2019/059904

(87) WO 2020/097106 2020.05.14

(71) Заявитель:
АВЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бэйли Майкл Р., Нидл Майкл Н. (US)

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

(57) Рассмотрен способ лечения рака, например рефрактерного рака, с помощью тивозаниба. Описанные способы включают, например, введение тивозаниба в качестве терапии второй или третьей линии субъектам, страдающим рефрактерной поздней почечно-клеточной карциномой, у которых традиционные методы лечения, а также более современные таргетные и иммуноонкологические методы лечения не обеспечивают адекватного лечения субъекта.

A1

202191273

202191273

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 568630EA/030

ПРИМЕНЕНИЕ ТИВОЗАНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ РАКОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 62/756033, поданной 5 ноября 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Областью техники, к которой относится изобретение, является медицина, онкология, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы рецептора VEGF и фармацевтические препараты.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Тивозаниб (известный ранее как AV-951 и KRN951) является мощным и селективным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (VEGF TKI), который продемонстрировал значительные противоопухолевые эффекты в доклинических экспериментах. (Nakamura et al., 2006, CANCER RES. 66:9134-9142).

[0004] Тивозаниб ингибирует фосфорилирование рецепторов VEGF (VEGFR) -1, -2 и -3 в пикомолярных концентрациях (IC_{50} 0,21, 0,16 и 0,24 нМ, соответственно) и ингибирует c-Kit и рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) в 10 раз более высоких концентрациях (IC_{50} 1,63 и 1,72 нМ, соответственно).

[0005] Судя по биохимическому профилю, тивозаниб является одним из наиболее эффективных и селективных ингибиторов тирозинкиназы VEGF в клинической разработке. Другие агенты, используемые для лечения почечно-клеточной карциномы (RCC), такие как сунитиниб и сорафениб, ингибируют несколько тирозинкиназ в дополнение к рецепторной тирозинкиназе VEGF, что приводит к нецелевым токсическим эффектам, таким как усталость, синдром ладоней и стоп, стоматит и нейтропения. Однако профиль нежелательных явлений (АЕ) тивозаниба демонстрирует, что он является селективным ингибитором тирозинкиназы VEGF с минимальной токсичностью, не связанной с мишенью. В предыдущем клиническом исследовании фазы III по сравнению тивозаниба и сорафениба у тивозаниба было меньше перерывов в лечении и снижения дозы из-за АЕ. (Motzer et al. (2013), J. CLINICAL ONCOLOGY, 31:3791-3799).

[0006] Ежегодно в мире диагностируется около 208500 новых случаев рака почки, из которых 40000 новых случаев диагностируются в Северной Америке и 63300 новых случаев в Европейском союзе (EU). Почечно-клеточная карцинома составляет 80-85% всех злокачественных опухолей почек. Продвинутая RCC обладает высокой устойчивостью к химиотерапии, а интерлейкин-2 и интерферон α обладают низким уровнем противоопухолевой активности. Недавно блокирующие путь VEGF препараты, такие как сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, пазопаниб и акситиниб,

продемонстрировали значительную противоопухолевую активность в исследованиях фазы 3. В результате эти препараты стали стандартом лечения пациентов с продвинутой RCC.

[0007] Различные формы VEGF ретроспективно связываются с 3 рецепторами тирозинкиназ: рецепторами фактора роста эндотелия сосудов, VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Это связывание приводит к фосфорилированию рецепторов, катализируемому протеинкиназой, и к стимулированию каскада передачи сигнала. Нарушение регуляции экспрессии VEGF способствует прогрессированию и распространению солидных опухолей, способствуя ангиогенезу опухоли (Neufeld et al., (1999), FASEB J., 13:9-22). Тивозаниб подавляет активность тирозинкиназы, ассоциированной с VEGFR, и, как результат, может предлагать потенциальную терапию для субъектов с раком путем контроля роста опухоли.

[0008] Кроме того, для субъектов, у которых неэффективны методы лечения почечно-клеточной карциномы первой и второй линии, такие как сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, пазопаниб, акситиниб или ингибиторы контрольных точек (например, ингибиторы PD-1 и PD-L1), все еще существует необходимость дополнительных видов терапии таких субъектов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение относится к улучшенным способам лечения субъектов с продвинутыми и устойчивыми формами рака, такими как почечно-клеточная карцинома. Способы включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества или эффективной схемы лечения тивозаниба.

[0010] В одном аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего продвинутым или рефрактерным раком, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии. Способ включает введение субъекту эффективного количества или использование эффективной схемы лечения тивозаниба. В одном варианте осуществления изобретения субъект страдает рефрактерным раком.

[0011] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего прогрессирующей или рефрактерной почечно-клеточной карциномой, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии. Способ включает введение субъекту эффективного количества или использование эффективной схемы лечения тивозаниба. В одном варианте осуществления изобретения субъект страдает рефрактерной почечно-клеточной карциномой.

[0012] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

[0013] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, при котором субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии. Способ включает введение субъекту

фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

[0014] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии. Способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

[0015] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеперечисленных способов: (a) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки; (b) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI); (c) субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки; или (d) субъект ранее лечился двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). Например, в одном варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки. В другом варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). В еще одном варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки. И в еще одном варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

[0016] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов субъект не ответил или перестал отвечать на предыдущее лечение: (a) по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки; (b) по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI); (c) ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки; или (d) двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). Например, в одном варианте осуществления изобретения субъект не ответил или перестал отвечать на предыдущее лечение по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки. В другом варианте осуществления изобретения субъект не ответил или перестал отвечать на предыдущее лечение по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). В еще одном варианте осуществления изобретения субъект не ответил или перестал отвечать на предыдущее лечение ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки. И в еще

одном варианте осуществления изобретения субъект не ответил или перестал отвечать на предыдущее лечение двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

[0017] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего почечно-клеточной карциномой (например, продвинутой и/или рефрактерной почечно-клеточной карциномой). Способ включает введение субъекту эффективного количества или использование эффективной схемы лечения тивозаниба в комбинации с ингибитором контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб вводят одновременно с ингибитором контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб вводят после ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб и ингибитор контрольной точки представляют собой терапию первой линии. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой терапию первой линии и тивозаниб представляет собой терапию второй линии. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой терапию второй линии и тивозаниб представляет собой терапию третьей линии. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой терапию первой линии и тивозаниб представляет собой терапию третьей линии.

[0018] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

[0019] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов субъект идентифицирован как имеющий благоприятную или промежуточную оценку рисков Международного консорциума баз данных по метастатическим заболеваниям и RCC (IMDC) до начала лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения категория рисков IMDC является благоприятной. В некоторых вариантах осуществления изобретения категория рисков IMDC является средней.

[0020] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов субъект ранее лечился по меньшей мере двумя видами противораковой терапии (например, с использованием противораковой терапии первой линии и противораковой терапии второй линии). В одном варианте осуществления изобретения противораковая терапия как первой, так и второй линии, обе представляют собой виды терапии VEGFR TKI. В другом варианте осуществления изобретения противораковая терапия первой и второй линий представляет собой TKI VEGFR и ингибитор контрольной точки в любом порядке, например, противораковая терапия первой линии представляет собой TKI VEGFR, а терапия второй линии представляет собой ингибитор контрольной точки. В другом варианте осуществления изобретения противораковая терапия как первой, так и

второй линии представляет собой VEGFR TKI и системный противораковый агент в любом порядке. В другом варианте осуществления изобретения противораковая терапия как первой, так и второй линии представляют собой ингибитор контрольной точки и системное противораковое средства, в любом порядке.

[0021] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, где субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки. Способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения. В одном варианте осуществления изобретения рефрактерный рак представляет собой рефрактерную почечно-клеточную карциному.

[0022] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, где субъект ранее лечился двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). Способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения. В одном варианте осуществления изобретения рефрактерный рак представляет собой рефрактерную почечно-клеточную карциному.

[0023] В другом варианте аспекта изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, где субъект идентифицирован как имеющий благоприятную или среднюю оценку рисков Международного консорциума баз данных по метастатическим заболеваниям и RCC (IMDC) до начала лечения субъекта. Способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

[0024] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов рефрактерный рак представляет собой рефрактерную почечно-клеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб вводят в виде моногидрата гидрохлорида тивозаниба. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект проходит один или несколько циклов лечения тивозанибом.

[0025] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов VEGFR TKI представляет собой сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, кризотиниб, вандетиниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб, аксинитиб или нинтеданиб. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор анти-PDL1 или анти-PD1 (например, ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб,

торипалимаб, пролголимаб, цетрелимаб, пидилизумаб, BMS-936559, MDX-1105, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб) или анти-CTLA-4 ингибитор (например, ипилимумаб). В некоторых вариантах осуществления изобретения системное противораковое средство представляет собой эверолимус или темсиролимус.

[0026] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов субъект проходит один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более двенадцати циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта проявляется полный или частичный ответ на тивозаниб после одного цикла лечения, после двух циклов лечения или после трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати циклов лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекту вводят тивозаниб в течение одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати или более двенадцати месяцев.

[0027] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных способов доза тивозаниба снижается, когда субъект испытывает связанное с лекарством неблагоприятное событие ≥ 3 степени, умеренное нарушение функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью). В некоторых вариантах осуществления доза может быть уменьшена до 1,0 мг в день, 1,5 мг через день или 1,0 мг через день.

[0028] Эти и другие аспекты и особенности изобретения описаны в следующем далее подробном описании и формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0029] Изобретение можно более полно понять со ссылкой на следующие фигуры.

[0030] На фигуре 1 показан анализ независимого радиологического обзора (IRR) выживаемости без прогрессирования (PFS) в месяцах, стратифицированный IMDC (Международный консорциум базы данных метастатической почечно-клеточной карциномы) и предыдущей терапией для субъектов, получавших тивозаниб, по сравнению с PFS у субъектов, получающих сорафениб.

[0031] На фигуре 2 показан анализ Каплана-Мейера общей выживаемости (OS) в месяцах у субъектов, получавших тивозаниб, по сравнению с OS у субъектов, получавших сорафениб.

[0032] На фигуре 3 представлена таблица наилучшего общего ответа (BOR) и частоты объективного ответа (ORR) у субъектов, получавших тивозаниб, по сравнению с BOR и ORR у субъектов, получавших сорафениб. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0033] На фигуре 4 представлена таблица нестратифицированного анализа Каплана-Мейера IRR выживаемости без прогрессирования у субъектов, получавших тивозаниб, по сравнению с PFS у субъектов, получавших сорафениб. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0034] На фигуре 5 представлена таблица результатов анализа Каплана-Мейера IRR выживаемости без прогрессирования у подгруппы субъектов, которые ранее получали лечение ингибиторами контрольной точки, сравнивающих PFS у субъектов, получавших тивозаниб, с PFS у субъектов, получавших сорафениб. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0035] На фигуре 6 представлена таблица результатов анализа Каплана-Мейера IRR выживаемости без прогрессирования, стратифицированного по категориям рисков IMDC и предыдущей терапии (как рандомизированной) в популяции с целью лечения. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0036] На фигуре 7 представлена таблица результатов анализа общей выживаемости (OS) Каплана-Мейера у субъектов, получавших тивозаниб, по сравнению с субъектами, получавшими сорафениб. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0037] На фигуре 8 представлена таблица результатов анализа общей выживаемости (OS) Каплана-Мейера у субъектов, получавших ранее лечение ингибитором контрольной точки, сравнивающая OS у субъектов, получавших тивозаниб, с OS у субъектов, получавших сорафениб. Цифры в скобках показывают процент пациентов, попадающих в каждую категорию.

[0038] На фигуре 9 представлен Форест-график отношения рисков с 95% доверительным интервалом для выживаемости без прогрессирования заболевания для различных подгрупп пациентов.

[0039] На фигуре 10 представлена таблица результатов анализа подгруппы выживаемости без прогрессирования (PFS) с использованием модели Кокса в популяции пациентов, включенных в испытание (ITT).

[0040] На фигуре 11 представлен Форест-график отношения рисков с 95% доверительным интервалом для общей выживаемости (OS) различных подгрупп пациентов.

[0041] На фигуре 12 представлена таблица результатов подгруппы анализа общей выживаемости (OS) с использованием модели Кокса в популяции пациентов, включенных в испытание (ITT).

[0042] На фигуре 13 представлена таблица наилучшего общего ответа на основе предыдущих терапий.

[0043] На фигуре 14 представлена таблица продолжительности ответа в ITT-популяции субъектов, демонстрирующих объективный ответ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0044] Изобретение в целом относится к способам лечения злокачественного новообразования, например, продвинутого или резистентного рака, с помощью тивозаниба. В одном аспекте изобретение относится к способам (i) уменьшения роста опухоли и/или (ii) увеличения показателей выживаемости, таких как выживаемость без прогрессирования (PFS), у субъектов, страдающих продвинутым или рефрактерным

раком, например, почечно-клеточной карциномой (RCC), например, продвинутой или рефрактерной почечно-клеточная карциномой. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные способы основаны на использовании тивозаниба, ингибитора тирозинкиназы рецептора VEGF (VEGFR TKI), в качестве терапии третьей линии у субъектов, страдающих RCC, например, продвинутой или рефрактерной почечно-клеточной карциномой, где лечение первой и второй линий не привело к уменьшению роста опухоли или увеличению выживаемости, или когда лечение первой и второй линии потеряло эффективность после первоначально успешного лечения.

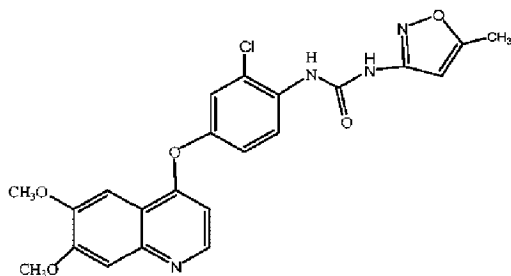
[0045] Как показано в приведенных ниже примерах, тивозаниб оказывает статистически значимое влияние на улучшение PFS у субъектов, страдающих RCC, по сравнению с PFS у субъектов, получавших сорафениб, другой VEGFR TKI. Не желая быть связанными теорией, считается, что способность тивозаниба подавлять Т-регуляторные клетки может частично объяснять превосходные характеристики тивозаниба по сравнению с сорафенибом в отношении PFS, а также может частично объяснить относительно меньшее количество случаев и/или тяжесть нежелательных явлений (АЕ) во время лечения. Например, тивозаниб продемонстрировал превосходные свойства по сравнению со сорафенибом при использовании для лечения субъектов, которые ранее подвергались лечению ингибитором контрольной точки, таким как ингибитор контрольной точки или VEGFR TKI.

I. Определения

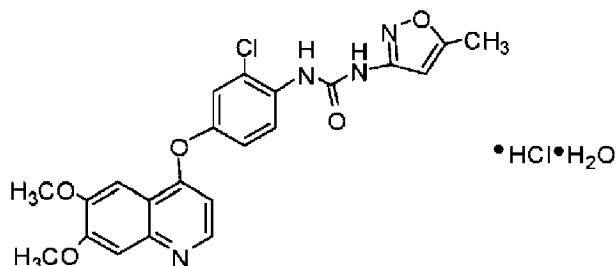
[0046] Для удобства в этом разделе собраны некоторые термины из описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

[0047] Как используется в настоящем документе, термины «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означают молекулярные объекты и композиции, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтических активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

[0048] Как используется в настоящем документе, «тивозаниб» означает N-{2-хлор-4-[(6,7-диметокси-4-хинолил)окси]фенил}-N'-(5-метил-3-изоксазолил)мочевину и имеет следующую химическую структуру:



включая фармацевтически приемлемые соли, сольваты, сольваты фармацевтически приемлемых солей, их сложные эфиры или полиморфы. См., например, патенты США №№ 6821987, 7166722 и 7211587, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб представляет собой N-{2-хлор-4-[(6,7-диметокси-4-хинолил)окси]фенил}-N'-(5-метил-3-изоксазолил)мочевину или гидраты гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах реализации тивозаниб представляет собой моногидрат соли хлористоводородной кислоты N-{2-хлор-4-[(6,7-диметокси-4-хинолил)окси]фенил}-N'-(5-метил-3-изоксазолил)мочевины. В некоторых вариантах осуществления изобретения тивозаниб представляет собой гидрохлорид тивозаниба, имеющий химическое название гидрат гидрохлорида 1-{2-хлор-4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]фенил}-3-(5-метилизоксазол-3-ил)мочевины, имеющий химическую структуру



молекулярная формула $C_{22}H_{19}ClN_4O_5 \cdot HCl \cdot H_2O$, и молекулярная масса 509,34.

[0049] Как используется в настоящем документе, термин «выживаемость без прогрессирования (PFS)» определяется как время от рандомизации до первого документального подтверждения объективного прогрессирования опухоли (прогрессирующее заболевание «PD», радиологическое) в соответствии с RECIST (версия 1.1; см., например, Eisenhauer et al. (2009), EUR. J. CANCER, 25:228-247) или смерть по любой причине, в зависимости от того, что наступит раньше. Данные PFS цензируются на следующий день после даты последней оценки опухоли, подтверждающей отсутствие PD у субъектов, у которых нет объективного прогрессирования опухоли и которые все еще находятся на исследовании во время анализа, получают противоопухолевое лечение, отличное от исследуемого лечения, или переводятся с последующего наблюдения за лечением до документирования объективного прогрессирования опухоли. Субъекты, у

которых после рандомизации не проводилась оценка опухоли, но о смерти которых не известно, подвергались цензурированию PFS в день рандомизации.

[0050] Как используется в настоящем документе, термин «общая выживаемость (OS)» определяется как время от даты рандомизации до даты смерти по любой причине. В отсутствие подтверждения смерти время выживания подвергается цензурированию в последний день, когда известно, что субъект жив. У субъектов, у которых отсутствуют данные за пределами рандомизации, время выживания подвергается цензурированию на дату рандомизации.

[0051] Как используется в настоящем документе, термин «частота объективного ответа (ORR)» определяется как доля субъектов с подтвержденным полным ответом (CR) или подтвержденным частичным ответом (PR) согласно RECIST (версия 1.1) по отношению к общей популяции рандомизированных субъектов. Подтвержденными ответами являются ответы, которые сохраняются при повторном исследовании изображений, по крайней мере, через 4 недели после первоначального документирования ответа.

[0052] Как используется в настоящем документе, термин «продолжительность ответа (DoR)» определяется как время от первого документального подтверждения объективного ответа опухоли до первого документального подтверждения объективного прогрессирования опухоли или до смерти по любой причине. Данные DoR подвергаются цензурированию на следующий день после даты последней оценки опухоли, документально подтверждающей отсутствие PD для субъектов, у которых не наблюдается прогрессирования опухоли и которые все еще находятся в исследовании на момент анализа, получают противоопухолевое лечение, отличное от исследуемого лечения, исключены из последующего наблюдения исследования до документирования объективного прогрессирования опухоли, умерли по причине, не связанной с раком, включая смерть по неизвестной причине при отсутствии документально подтвержденного прогрессирования заболевания. DoR рассчитывается только для подгруппы субъектов с объективным ответом опухоли (PR или CR).

[0053] Как используется в настоящем документе, термины «ответ» или «отвечающий» в контексте ответа субъекта на лечение относятся к критериям RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях, версия 1.1, 2009 г.) для оценки ответа целевых поражений на терапию рака. В соответствии с критериями RECIST, субъекты, которые отвечают, классифицируются как «полностью отвечающие на лечение» (исчезновение всех целевых поражений) или «частично отвечающие на лечение» (уменьшение как минимум на 30% суммы наибольшего диаметра целевых поражений, принимая за эталон базовую сумму наибольшего диаметра); не отвечающих на лечение помещают в одну из двух категорий: стабильное заболевание (ни достаточное сокращение, чтобы квалифицировать частичный ответ, ни достаточное увеличение, чтобы претендовать на прогрессирующее заболевание, принимая в качестве эталона наименьшую сумму наибольшего диаметра с начала лечения) или прогрессирующее

заболевание (по крайней мере, 20%-ное увеличение суммы наибольшего диаметра целевых поражений, принимая в качестве эталона наименьшую сумму наибольшего диаметра, зарегистрированную с момента начала лечения, или появление одного или нескольких новых поражений). Критерии RECIST подробно обсуждаются, например, в работе Therasse et al., J. NATL. CANCER INST., 2000: 92:205-216 (RECIST 1.0), и Eisenhauer et al., EUR. J. CANCER, 2009: 25:228-247 (RECIST 1.1). Соответственно, как описано в настоящем документе, ответ на терапию относится к субъектам, попадающим в категории полного или частичного ответа по RECIST, тогда как отсутствие ответа относится к субъектам, попадающим в категории стабильного или прогрессирующего заболевания по RECIST.

[0054] Как используется в настоящем документе, термины «лечение» или «лечить» или «излечение» в контексте злокачественного новообразования относятся к применению к субъекту методов, действий или терапий, которые (a) замедляют рост опухоли, (b) останавливают рост опухоли, (c) способствуют регрессии или исчезновению опухоли, (d) облегчают симптомы рака, (e) излечивают рак или (f) продлевают выживаемость субъекта, или к применению к субъекту методов, действий или терапий в попытке добиться каких-либо результатов по (a)-(e) независимо от того, действительно ли человек реагирует на метод, действие или терапию.

[0055] Как используется в настоящем документе, термин «клиническая польза» относится к субъекту, испытывающему любое из следующего: (a) замедление роста опухоли, (b) остановка роста опухоли, (c) регрессия или исчезновение опухоли, (d) уменьшение симптомов рака, (e) излечение рака или (f) продление выживаемости субъекта.

[0056] Как используется в настоящем документе, термин «продвинутый» по отношению к раку или опухоли (например, почечно-клеточной карциноме) относится к раку или опухоли, которые достигли стадии 3 или стадии 4. В некоторых вариантах реализации «продвинутый» означает, что рак или опухоль дала метастазы или не поддается адекватному лечению с помощью только местной терапии, такой как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, и поэтому требует системной терапии. В некоторых вариантах реализации «продвинутый» означает, что рак или опухоль рецидивировали после ответа на лечение местной или системной терапией.

[0057] Как используется в настоящем документе, термин «рефрактерный» относится к раку или опухоли у субъекта, который не реагирует на режим лечения, например, субъект не может достичь клинического эффекта или испытывает прогрессирование заболевания. Конкретный тип рака или опухоли может быть невосприимчивым к начальному лечению или может первоначально отвечать, но в более позднее время может перестать отвечать, развить устойчивость или иным образом стать «невосприимчивым» к такому лечению. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «рефрактерный» относится к раку или опухоли, такой как почечно-клеточная карцинома, которую лечили по меньшей мере одним системным лечением и

она не ответила на такое лечение или продолжила прогрессировать после такого лечения. В другом варианте осуществления изобретения «рефрактерный» относится к раку или опухоли, такой как почечно-клеточная карцинома, которую лечили, по меньшей мере, двумя системными методами лечения, и которая не ответила на такое лечение или продолжала прогрессировать после такого лечения.

[0058] Как используется в настоящем документе, термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к организму, который подлежит лечению способами и композициями по настоящему изобретению. Такими организмами, предпочтительно, являются млекопитающие (например, человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или нечеловеческий примат, такой как обезьяна, шимпанзе, бабуин и резус) и, более предпочтительно, человек.

[0059] Как используется в настоящем документе, термин «нежелательное явление, связанное с лекарственным средством», «нежелательное явление» или «АЕ» относится к нежелательным явлениям, как они определены и классифицированы в документе Национального института рака - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версия 4.03 от 14 июня 2010 г., и любая ссылка на «класс» нежелательного явления относится к системе оценок, изложенной в этом документе.

[0060] Как используется в настоящем документе, термин «фармацевтическая композиция» относится к комбинации активного агента с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического использования *in vivo* или *ex vivo*.

[0061] Как используется в настоящем документе, термин «оценка рисков Международного консорциума баз данных по метастазам и RCC (IMDC)» означает оценку рисков RCC, определяемую на основании следующих критериев:

КРИТЕРИЙ КЛАССИФИКАЦИИ IMDC		
	НЕТ	ДА
<1 года с момента постановки диагноза до системной терапии	0	+1
Статус исполнения Карновского <80%	0	+1
Гемоглобин <нижнего предела нормы [обычно ~120 г/л или 12 г/дл]	0	+1
Скорректированный кальций >верхней границы нормы [обычно ~8,5-10,2 мг/дл]	0	+1
Нейтрофилы >верхней границы нормы [обычно ~2,0-7,0×10 ⁹ /л]	0	+1
Тромбоциты >верхней границы нормы [обычно ~150000-400000 клеток/мкл]	0	+1

Например, на основании этих критериев «благоприятный» балл IMDC равен 0, тогда как «средний» балл равен 1-2, а «плохой» балл равен 3, как показано ниже.

КАТЕГОРИЯ РИСКОВ	№ IMDC	МЕДИАННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ*
Благоприятный	0	35,3-43,2 мес.

Средний	1-2	16,6-22,5 мес.
Плохой	3+	5,4-7,8 мес.

*** Медианные диапазоны выживаемости основаны на следующих ссылках:**

<https://www.mdcalc.com/imdc-international-metastatic-rcc-database-consortium-risk-score-rcc>

Ko et al. (2015) The Lancet 16:293-300.

[0062] Как используется в настоящем документе, термин «эффективное количество» относится к количеству активного агента (например, тивозаниба), достаточному для достижения положительных или желаемых результатов, таких как, например, для достижения клинического эффекта у субъекта. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, применений или дозировок, и оно не предназначено для ограничения конкретным составом или путем введения.

[0063] Как используется в настоящем документе, термин «эффективный режим лечения тивозанибом» относится к режиму лечения тивозанибом, достаточному для достижения положительных или желаемых результатов, например для достижения клинического эффекта у субъекта. Эффективную схему лечения тивозанибом можно проводить в виде одного или нескольких введений, применений или дозировок, и не предполагается, что она ограничивается конкретным составом или путем введения. Пример эффективной схемы лечения тивозанибом представляет собой схему, которая эффективна для получения полного или частичного ответа в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1), как дополнительно определено в настоящем документе. Примером эффективной схемы лечения тивозанибом является проведение по меньшей мере одного цикла лечения тивозанибом, где цикл лечения включает введение 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба.

[0064] Способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами и/или способами. Термин «вводить в комбинации», как используется в данном документе, означает, что два (или более) различных видов лечения предоставляются субъекту в течение болезни субъекта, так что эффекты лечения пациента перекрываются в определенный момент времени. В некоторых вариантах осуществления изобретения одно лечение все еще происходит, когда начинается предоставление второго, так что существует частичное совпадение с точки зрения введения. Это иногда упоминается здесь как «одновременное» или «параллельное предоставление». В других вариантах осуществления изобретения одно лечение заканчивается до того, как начинается другое лечение. В некоторых вариантах осуществления изобретения в любом случае лечение более эффективно из-за комбинированного введения. Например, второе лечение более эффективно, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго лечения, или второе лечение уменьшает симптомы в большей степени, чем было бы, если бы второе лечение проводилось в отсутствие первого лечения, или аналогичная ситуация наблюдается при первом лечении. В некоторых вариантах осуществления

изобретения предоставление лечения является таким, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с нарушением, больше, чем то, что наблюдалось бы при проведении одного лечения в отсутствие другого. Эффект от двух лечений может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более сильным, чем аддитивный. Предоставление лечения может быть таким, что эффект от первого введенного лечения все еще обнаруживается, когда предоставляется второе.

II. Способы лечения

[0065] Изобретение включает способы лечения злокачественных новообразований, например трудно поддающихся лечению злокачественных новообразований, таких как почечно-клеточная карцинома, с помощью тивозаниба. В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб используется для лечения почечно-клеточной карциномы, когда традиционные методы лечения первой и второй линии не смогли вылечить рак. В частности, способ по изобретению подходит для лечения почечно-клеточной карциномы у субъекта в качестве терапии третьей линии. В одном варианте осуществления изобретения почечно-клеточная карцинома представляет собой рефрактерную продвинутую почечно-клеточную карциному. В другом варианте осуществления изобретения почечно-клеточная карцинома является метастатической. То есть раковые клетки начали мигрировать в другие участки тела, в первую очередь через кровеносную и/или лимфатическую системы, и образовывать новые опухоли, которые сохраняют характеристики исходных или первичных опухолей.

[0066] В современной клинической практике все чаще пациенты получают несколько противораковых терапий, как в комбинации, так и последовательно. В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения рефрактерного рака у субъекта, который ранее получал по меньшей мере одну предыдущую терапию (например, лечение первой линии). В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб можно вводить после такого лечения первой линии (например, в качестве лечения второй линии). В другом варианте осуществления изобретения тивозаниб можно вводить в сочетании с лечением первой линии, так что рефрактерный рак может дополнительно реагировать на лечение первой линии и/или отвечать на лечение тивозанибом. В другом варианте осуществления изобретения тивозаниб можно вводить в комбинации с другим лечением, отличным от лечения первой линии (например, лечением второй линии), или до него. Лечение первой и второй линии может быть выбрано из широкого ряда противораковых агентов, включая, но не ограничиваясь ими, ингибиторы тирозинкиназы (TKI); ингибиторы VEGFR (включая анти-VEGFR антитела и TKI VEGFR); ингибиторы контрольной точки и другие системные противораковые агенты. В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб можно вводить после такого лечения первой и второй линии (например, в качестве лечения третьей линии). В другом варианте осуществления изобретения тивозаниб можно вводить в комбинации с одним или обоими препаратами первой и второй линии, так что рефрактерный рак может дополнительно реагировать на одно или несколько препаратов первого и второго ряда и/или отвечать на

лечение тивозанибом. В других вариантах осуществления изобретения тивозаниб можно вводить в сочетании с дополнительными линиями лечения или после них (например, в качестве лечения четвертой линии, лечения пятой линии и т. д.).

[0067] В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения рефрактерного рака, такого как продвинутая почечно-клеточная карцинома, с помощью тивозаниба у субъекта, ранее получавшего по меньшей мере одну терапию (например, лечение первой линии). В одном варианте осуществления изобретения лечение первой линии представляет собой TKI или VEGFR TKI. В другом варианте осуществления изобретения лечение первой линии представляет собой ингибитор контрольной точки. В другом варианте осуществления изобретения лечение первой линии представляет собой системный противораковый агент, отличный от TKI или ингибитора контрольной точки.

[0068] В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения рефрактерной продвинутой почечно-клеточной карциномы с помощью тивозаниба у субъекта, ранее получавшего по меньшей мере два лечения (например, лечение первой линии и лечение второй линии). В одном варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере двумя различными ингибиторами тирозинкиназы (TKI) или, в частности, двумя или более ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI). В другом варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере одним TKI или VEGFR TKI и по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки. В другом варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере одним TKI или по меньшей мере одним VEGFR TKI и по меньшей мере одним другим системным противораковым агентом. В другом варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки и по меньшей мере одним другим системным противораковым агентом. В другом варианте осуществления изобретения субъект ранее лечился по меньшей мере двумя TKI или VEGFR TKI и по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки.

[0069] В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения рефрактерной продвинутой почечно-клеточной карциномы у субъекта, идентифицированного как имеющего благоприятную или промежуточную оценку рисков Международного консорциума баз данных по метастазам и RCC (IMDC), путем введения тивозаниба. Например, в одном варианте осуществления изобретения субъект имеет благоприятную оценку рисков, равную 0. В другом варианте осуществления изобретения субъект имеет среднюю оценку рисков, равную 1 или 2.

[0070] Рефрактерные злокачественные новообразования согласно настоящему изобретению могут представлять собой в широком смысле любой тип рака, включая, помимо прочего, рак легких, рак печени, рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак желчного пузыря, саркому, саркому Юинга, рак щитовидной железы, меланому, рак кожи, рак поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST), лимфому, рак головы и шеи, глиому или рак мозга, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак

груди, почечно-клеточную карциному или рак почки. В одном варианте осуществления изобретения рефрактерный рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

[0071] Неисчерпывающий перечень TKI, с помощью которых субъект согласно изобретению может лечиться или мог лечиться ранее, включает иматиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, кризотиниб, алунбриг, руксолитиниб, вандетиниб, вемурафениб, акситиниб, босутиниб, кабозантиниб, регорафениб, висмодегиб, понатиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, алектиниб, аксинитиб или нинтеданиб.

[0072] Неисчерпывающий перечень TKI VEGFR, с помощью которых субъект согласно изобретению может лечиться или мог лечиться ранее, включает сунитиниб, пазопаниб, кризотиниб, вандетиниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб, аксинитиб или нинтеданиб. Для целей настоящего изобретения анти-VEGFR антитела, такие как бевацизумаб, можно использовать в любом случае, когда можно использовать ингибитор TKI VEGFR, и, таким образом, они могут заменять TKI VEGF в любом из способов по настоящему изобретению.

[0073] Неисчерпывающий перечень ингибиторов контрольной точки, с помощью которых субъект согласно изобретению может лечиться или мог лечиться ранее, включает анти-PD1 антитела ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб, торипалимаб, пролголимаб, цетрелимаб, и пидилизумаб; анти-PDL1 антитела атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб или BMS-936559 (MDX-1105); и анти-CTLA4 антитело ипилимумаб.

[0074] Неисчерпывающий перечень других системных противораковых агентов, с помощью которых субъектов согласно изобретению можно лечить или которые могли лечить ранее, включает ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, эверолимус и темсиролимус; ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан и топотекан; терапевтические средства на основе платины, также называемые платинами, такие как цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и недаплатин; таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел и кабацитаксел; ингибиторы поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP), такие как олапариб, рукапариб и нирапариб; ингибиторы антиапоптотических белков, такие как венетоклакс и блинатумомаб; ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), такие как иделалисиб, копанлисиб, бупарлисиб и двелисиб; ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб; ингибиторы HDAC, такие как вориностат, ромидеписин, панобиностат и белиностат; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб; антагонисты фактора роста, такие как оларатумаб, цетуксимаб, нецитумумаб, панитумумаб и осимертиниб; антитела к опухолевым антигенам, такие как ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб, ибритумомаб, даратумумаб, динутуксимаб, трастузумаб, адотрастузумаб, эмтанзин, пертузумаб и брентуксимаб ведотин; ингибиторы ароматазы, такие как экземестан, анастразол и летрозол; ингибиторы сигнального пути Hedgehog, такие как сонидегиб и висмодегиб; ингибиторы фолиевой кислоты, такие как пеметрексед; или ингибиторы нуклеозидов или

микротрубочек, которые препятствуют нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибируют быстро пролиферирующие клетки. Такие нуклеозидные ингибиторы и ингибиторы микротрубочек включают трабектин, мехлорэтамин, винкристин, темозоломид, цитарабин, ломустин, азацитидин, омацетаксин, мепесукцинат, аспарагиназу, мезилат эрибулина, кабазитаксел, капацетрин, бендамустин, иксабепилон, неларабин, клорафабин и трифлуридин/типирацил.

[0075] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии), имеют частоту объективного ответа (ORR), который на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% больше, чем исходная ORR у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии), или субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии).

[0076] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии), имеют частоту объективного ответа (ORR), который по меньшей мере в 1,25 раза, по меньшей мере в 1,50 раза больше, по меньшей мере в 1,75 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,25 раза, или по меньшей мере в 2,50 раза больше, чем исходная ORR у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии) или у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии). В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеют ORR, которая по меньшей мере в 2,25 раза превышает исходную ORR субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии).

[0077] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеют показатель выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS), который на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% выше, чем исходный уровень PFS у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве

лечения второй или третьей линии) или у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии).

[0078] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS), которая на по меньшей мере в 1,25 раза, по меньшей мере в 1,50 раза, по меньшей мере в 1,75 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 2,25 раза, или по меньшей мере в 2,50 раза выше, чем исходная медианная PFS у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии) или у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии). В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеет медианную PFS, которая по меньшей мере в 2,25 раза выше, чем медианная PFS у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии).

[0079] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии), имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяцев, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяцев, по меньшей мере 32 месяцев, по меньшей мере 33 месяцев, по меньшей мере 34 месяцев, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяцев, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 43 месяцев, по меньшей мере 44 месяцев, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяцев, по меньшей мере 52 месяцев, по меньшей мере 53 месяцев, по меньшей мере 54 месяцев, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев дольше, чем средняя PFS у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии), или

чем у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии). В одном варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 5 месяцев.

[0080] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб и ранее лечившиеся по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки в соответствии со способами по настоящему изобретению, имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяцев, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяцев, по меньшей мере 32 месяцев, по меньшей мере 33 месяцев, по меньшей мере 34 месяцев, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяцев, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 43 месяцев, по меньшей мере 44 месяцев, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяцев, по меньшей мере 52 месяцев, по меньшей мере 53 месяцев, по меньшей мере 54 месяцев, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев дольше, чем средняя PFS у субъектов, получающих сорафениб, или чем у субъектов, не получающих лечения. В одном варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 7 месяцев.

[0081] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб и ранее обработанные одним VEGFR TKI и одним ингибитором контрольной точки в соответствии со способами по изобретению, имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20

месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяц, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяц, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяц, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев дольше, чем средняя PFS у субъектов, получающих сорафениб в качестве лечения третьей линии, или чем у субъектов, не получающих лечения. В одном варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 7 месяцев.

[0082] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеют показатель общей выживаемости (OS), который составляет по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% выше, чем исходный уровень общей выживаемости у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии) или у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии).

[0083] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) имеют средний показатель общей выживаемости (OS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяц, по меньшей мере 12 месяца, по меньшей мере 13 месяца, по меньшей мере 14 месяца, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23

месяца, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяц, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяц, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяц, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев дольше, чем исходное медианное OS у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии), или чем у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии).

[0084] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) иметь продолжительность ответа (DoR), который на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% дольше, чем исходная DoR у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии) или у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии).

[0085] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению (например, в качестве лечения второй или третьей линии) иметь продолжительность ответа (DoR), который на по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяц, по меньшей мере 12 месяца, по меньшей мере 13 месяца, по меньшей мере 14 месяца, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по

меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяц, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяц, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяц, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев дольше, чем исходная DoR у субъектов, получающих сорафениб (например, в качестве лечения второй или третьей линии), или чем у субъектов, не получающих лечения (например, без лечения второй или третьей линии). В одном варианте осуществления изобретения у субъектов, получавших тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению, 25-й процентиль продолжительности ответа (DoR) составляет по меньшей мере 9 месяцев.

[0086] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяц, по меньшей мере 12 месяца, по меньшей мере 13 месяца, по меньшей мере 14 месяца, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяц, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяц, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяц, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяц, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев. В одном

варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 5 месяцев.

[0087] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб и ранее лечившиеся по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки в соответствии со способами по настоящему изобретению, имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяцев, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяцев, по меньшей мере 32 месяцев, по меньшей мере 33 месяцев, по меньшей мере 34 месяцев, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяцев, по меньшей мере 42 месяцев, по меньшей мере 43 месяцев, по меньшей мере 44 месяцев, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяцев, по меньшей мере 52 месяцев, по меньшей мере 53 месяцев, по меньшей мере 54 месяцев, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев. В одном варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 7 месяцев.

[0088] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб и ранее обработанные одним VEGFR TKI и одним ингибитором контрольной точки в соответствии со способами по изобретению, имеют среднюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяцев, по меньшей мере 22 месяцев, по меньшей мере 23 месяцев, по меньшей мере 24 месяцев, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26

месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяца, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяца, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяца, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев. В одном варианте осуществления изобретения средняя выживаемость без прогрессирования (PFS) составляет по меньшей мере 7 месяцев.

[0089] В одном варианте осуществления изобретения субъекты, получавшие тивозаниб в соответствии со способами по настоящему изобретению иметь продолжительность ответа (DoR), который на по меньшей мере один месяц, по меньшей мере два месяца, по меньшей мере три месяца, по меньшей мере четыре месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 7 месяцев, по меньшей мере восемь месяцев, по меньшей мере девять месяцев, по меньшей мере 10 месяцев, по меньшей мере 11 месяцев, по меньшей мере 12 месяцев, по меньшей мере 13 месяцев, по меньшей мере 14 месяцев, по меньшей мере 15 месяцев, по меньшей мере 16 месяцев, по меньшей мере 17 месяцев, по меньшей мере 18 месяцев, по меньшей мере 19 месяцев, по меньшей мере 20 месяцев, по меньшей мере 21 месяца, по меньшей мере 22 месяца, по меньшей мере 23 месяца, по меньшей мере 24 месяца, по меньшей мере 25 месяцев, по меньшей мере 26 месяцев, по меньшей мере 27 месяцев, по меньшей мере 28 месяцев, по меньшей мере 29 месяцев, по меньшей мере 30 месяцев, по меньшей мере 31 месяца, по меньшей мере 32 месяца, по меньшей мере 33 месяца, по меньшей мере 34 месяца, по меньшей мере 35 месяцев, по меньшей мере 36 месяцев, по меньшей мере 37 месяцев, по меньшей мере 38 месяцев, по меньшей мере 39 месяцев, по меньшей мере 40 месяцев, по меньшей мере 41 месяца, по меньшей мере 42 месяца, по меньшей мере 43 месяца, по меньшей мере 44 месяца, по меньшей мере 45 месяцев, по меньшей мере 46 месяцев, по меньшей мере 47 месяцев, по меньшей мере 48 месяцев, по меньшей мере 49 месяцев, по меньшей мере 50 месяцев, по меньшей мере 51 месяца, по меньшей мере 52 месяца, по меньшей мере 53 месяца, по меньшей мере 54 месяца, по меньшей мере 55 месяцев, по меньшей мере 56 месяцев, по меньшей мере 57 месяцев, по меньшей мере 58 месяцев, по меньшей мере 59 месяцев, или по меньшей мере 60 месяцев.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения лечение тивозанибом показано до тех пор, пока у субъекта наблюдается клинический эффект или пока не возникает неприемлемая токсичность.

III. Дозировка

[0091] Примеры эффективных количеств, доз или схем лечения тивозаниба включают 0,5-3 мг, 0,5-2 мг, 1-3 мг, 0,5-1,5 мг, 1,0-2,0 мг, 1,0-1,5 мг, 1,4-1,6 мг, 0,8-0,9 мг, 0,9-1,0 мг, 0,9-1,1 мг, 1,0-1,1 мг, 1,1-1,2 мг, 1,2-1,3 мг, 1,3-1,4 мг, 1,4-1,5 мг, 1,4-1,6 мг, 1,5-1,6 мг, 1,6-1,7 мг, 1,7-1,8 мг, 1,8-1,9 мг, 1,8-2,0 мг или 1,9-2,0 мг в сутки или через день.

[0092] Вводимое количество будет зависеть от таких переменных, как тип и степень заболевания или показания к лечению, общее состояние здоровья пациента, фармацевтический состав и способ введения. Начальная доза может быть увеличена сверх верхнего уровня, чтобы быстро достичь желаемого уровня в крови или тканях. В качестве альтернативы начальная доза может быть меньше оптимальной, а суточная доза может постепенно увеличиваться в течение курса лечения. Дозировка для человека может быть оптимизирована, например, в обычном исследовании повышения дозы фазы I. Частота дозирования может варьироваться в зависимости от таких факторов, как способ введения, количество дозировки и заболевание, которое лечат. Примерные частоты дозирования: один раз в день, один раз через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней, один раз в шесть дней, один раз в неделю и один раз в две недели.

[0093] В одном варианте осуществления изобретения дозировка тивозаниба составляет 1,5 мг в сутки. В другом варианте осуществления изобретения дозировка составляет 1,0 мг в сутки. Дополнительные примерные эффективные количества, дозировки или схемы лечения тивозаниба описаны в патентах США №№ 6821987 и 7166722.

[0094] В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения дозировка составляет 1,0 мг в сутки гидрохлорида тивозаниба (что эквивалентно 0,89 мг свободного основания тивозаниба). В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения дозировка составляет 1,5 мг в сутки гидрохлорида тивозаниба (что эквивалентно 1,34 мг свободного основания тивозаниба). В одном варианте осуществления изобретения доза составляет 1,34 мг в сутки свободного основания тивозаниба. В другом варианте осуществления изобретения доза составляет 0,89 мг в сутки свободного основания тивозаниба.

[0095] В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения суточная доза тивозаниба в 1,5 мг снижается до 1,0 мг в день, когда субъект испытывает связанное с лекарством нежелательное явление ≥ 3 степени.

[0096] В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения суточная доза тивозаниба 1,5 мг снижается до 1,5 мг через день для субъекта, страдающего умеренной печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью класс В).

[0097] В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения суточная доза тивозаниба 1,5 мг снижается до 1,0 мг через день для субъекта, страдающего тяжелой печеночной недостаточностью (Чайлд-Пью класс С).

[0098] В одном варианте осуществления изобретения доза составляет 1,5 мг в сутки гидрохлорида тивозаниба, вводимого в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения.

IV. Протокол введения

[0099] Тивозаниб можно вводить в виде пероральной таблетки или капсулы или в виде внутривенной (IV) инфузии. При введении в виде пероральной таблетки или капсулы доза тивозаниба может быть представлена в виде одной капсулы или таблетки, либо в виде двух или более капсул или таблеток.

[00100] Примеры эффективных количеств, доз или режимов лечения тивозаниба включают введение по повторяющемуся графику одной дозы (например, разовая доза содержит 0,5-2,0 мг тивозаниба) в день в течение трех недель с последующим введением одной дозы, после чего следует одна неделя перерыва (то есть 3 недели приема, 1 неделя перерыва). Например, тивозаниб можно вводить по повторяющейся схеме 0,5-3 мг, 0,5-2 мг, 0,5-1,5 мг, 1,0-3,0 мг, 1,0-2,0 мг, 1,0-1,5 мг, или 1,4-1,6 мг в день в течение трех недель, после чего следует одна неделя перерыва (т. е. 3 недели приема, 1 неделя перерыва). Период времени, начинающийся с 1-го дня введения до последнего дня перерыва в неделе, может называться циклом лечения. В других вариантах осуществления изобретения, тивозаниб можно вводить в виде одной дозы (например, разовая доза содержит 0,5-2,0 мг тивозаниба) в день. Например, тивозаниб можно вводить в дозе 0,5-3 мг, 0,5-2 мг, 0,5-1,5 мг, 1,0-3,0 мг, 1,0-2,0 мг, 1,0-1,5 мг или 1,4-1,6 мг, 1 мг, или 1,5 мг в сутки.

[0101] В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят в количестве 1,5 мг в день. В другом варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят в количестве 1,0 мг в день. В другом варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят в количестве 1,5 мг в день каждый день в течение трех недель (то есть 21 день), затем в течение одной недели (то есть 7 дней) без дозы тивозаниба (то есть 3 недели приема, 1 неделя перерыва), где три недели приема тивозаниба и одна неделя перерыва составляют 4-недельный цикл лечения.

[0102] В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят перорально в количестве 1,5 мг в день в течение трех недель с последующей неделей перерыва, тогда как в другом варианте тивозаниб вводят в количестве 1,0 мг в день в течение трех недель с последующей неделей без приема тивозаниба. Согласно этим вариантам осуществления три недели приема и одна неделя перерыва составляют 4-недельный цикл лечения.

[0103] В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят перорально в количестве 1,5 мг в день и снижают его до 1,0 мг в день, когда субъект испытывает побочное действие, связанное с лекарством ≥ 3 степени. В этом варианте осуществления период введения тивозаниба составляет три недели (начиная с первой дозы 1,5 мг), а затем одну неделю без введения тивозаниба. Согласно этому варианту осуществления три недели приема и одна неделя перерыва составляют 4-недельный цикл лечения.

[0104] В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят перорально в количестве 1,5 мг в день и снижают его до 1,5 мг через день, когда у субъекта развивается умеренная печеночная недостаточность (класс В по классификации Чайлд-Пью). В этом варианте осуществления период введения составляет 3 недели (начиная с первой дозы 1,5 мг) с последующей неделей без введения. Согласно этому варианту осуществления три недели приема и одна неделя перерыва составляют 4-недельный цикл лечения.

[0105] В одном варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят перорально в количестве 1,5 мг в день и снижают его до 1,0 мг через день, когда у субъекта развивается тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью). В этом варианте осуществления период введения составляет 3 недели с последующей неделей без введения. Согласно этому варианту осуществления три недели приема и одна неделя перерыва составляют 4-недельный цикл лечения.

[0106] В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения субъект проходит один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 или 36 циклов лечения тивозанибом, например, четырехнедельные циклы лечения тивозанибом, например, когда цикл лечения составляет три недели приема, одну неделю перерыв. В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения а цикл лечения (например, четырехнедельный цикл лечения) повторяется до тех пор, пока субъект испытывает клиническое улучшение или пока субъект не проявляет неприемлемую токсичность.

[0107] В следующем варианте осуществления изобретения тивозаниб вводят в виде капсулы. В следующем варианте осуществления изобретения капсула содержит желатин. В еще одном варианте осуществления изобретения капсула содержит желатин и диоксид титана.

[0108] В следующем варианте осуществления изобретения тивозаниб составлен в виде фармацевтической композиции с маннитом и стеаратом магния. В других вариантах осуществления изобретения могут использоваться другие фармацевтически приемлемые носители.

[0109] Во всем описании, где описываются композиции как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что, кроме того, существуют композиции по настоящему изобретению, которые по существу состоят из перечисленных компонентов или состоят из них, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые по существу состоят из перечисленных стадий обработки или состоят из них.

[0110] В данной заявке, когда говорится, что элемент или компонент включен и/или выбран из перечня перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или

компонентов, или элемент или компонент могут быть выбраны из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

[0111] Кроме того, следует понимать, что элементы и/или характерные признаки композиции или способа, описанные в настоящем документе, могут быть объединены множеством способов без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, явного или подразумеваемого в настоящем документе. Например, когда дается ссылка на конкретное соединение, это соединение может использоваться в различных вариантах композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если иное не понятно из контекста. Другими словами, в данной заявке варианты осуществления были описаны и оформлены таким образом, чтобы можно было ясно и кратко описать оформить заявку, но предполагается и будет принято во внимание, что варианты осуществления могут быть по-разному объединены или разделены, без отхода от имеющихся в настоящее время сведений и изобретений. Например, будет принято во внимание, что все признаки, описанные и изображенные в данном документе, могут быть применимы ко всем аспектам изобретения, описанного и представленного в настоящем документе.

[0112] Следует учитывать, что выражение «по меньшей мере один из» включает в себя по отдельности каждый из перечисленных объектов, следующих после данного выражения, и различные комбинации двух или более перечисленных объектов, если иное не понятно из контекста и использования. Следует учитывать, что выражение «и/или» в связи с тремя или более перечисленными объектами имеет то же значение, если из контекста не следует иное.

[0113] Использование термина «включать», «включает», «включающий», «иметь», «имеет», «имеющий», «содержать», «содержит» или «содержащий», включая их грамматические эквиваленты, в целом следует понимать как неограниченный и неограничивающий, например, не исключающий дополнительных неперечисленных элементов или стадий, если иное специально не указано или не следует из контекста.

[0114] Если термин «около» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Используемый в настоящем документе термин «около» относится к отклонению $\pm 10\%$ от номинального значения, если иное не указано или не предполагается.

[0115] Следует учитывать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения, пока настоящее изобретение остается работоспособным. Более того, две или более стадий или действий могут выполняться одновременно.

[0116] Использование любых и всех примеров или примерных формулировок в настоящем документе, например, «такой как» или «включая», предназначено просто для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, если не оговорено в формуле изобретения. Никакие формулировки в

описании не следует истолковывать как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практического осуществления настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[0117] Далее изобретение поясняется следующими примерами. Следующие ниже примеры представлены только в целях иллюстрации и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие объем или содержание изобретения.

1. Фаза 3 клинических испытаний демонстрирует полезные эффекты тивозаниба при лечении рефрактерной продвинутой RCC

а. Дизайн исследования

[0118] Было проведено рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование фазы 3, в котором сравнивали лечение тивозанибом и лечение сорафенибом при рефрактерной продвинутой почечно-клеточная карциномы (RCC). В качестве средства сравнения для этого исследования фазы 3 был выбран сорафениб, потому что он представляет собой ингибитор VEGFR, одобренный для лечения продвинутой RCC и ранее оцениваемый в предыдущих клинических исследованиях в условиях рефрактерности.

[0119] Пациенты были рандомизированы (1:1) для лечения тивозанибом или сорафенибом. Рандомизация субъектов была стратифицирована в соответствии с категорией рисков Международного консорциума базы данных метастатической почечно-клеточной карциномы (IMDC) (благоприятный, средний, плохой) и в соответствии с предыдущей терапией, которая могла представлять собой: 1) две предыдущими TKI VEGFR; 2) ингибитор контрольной точки (например, ингибитор PD-1 или PDL-1) и предыдущий TKI VEGFR; или 3) VEGFR TKI плюс любой другой системный агент. После того, как страта была идентифицирована, субъекту страты случайным образом назначалось лечение с использованием разрешенного полноблочного плана эксперимента несмешанным способом (открытое исследование). В случае, если субъект ранее получал лечение двумя TKI VEGFR и ингибитором контрольной точки, пациента стратифицировали в соответствии с последней линией терапии.

[0120] Максимальная переносимая доза (MTD) тивозаниба была определена как 1,5 мг/день на основании данных предыдущего исследования KRN951/03-B01, в котором 3 из 8 субъектов в группе тивозаниба 2 мг/день испытали токсичность, ограничивающую дозу (DLT), указывающую на превышение максимально переносимой дозы. Безопасность MTD как 1,5 мг/день была подтверждена в нескольких последующих исследованиях. В том же исследовании было определено, что токсичность была быстро обратима после прекращения лечения тивозанибом.

[0121] Режим дозирования для фазы 3 исследования составлял 1,5 мг/день непрерывно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом, то есть 3 недели приема, 1 неделя перерыва. Было показано, что эта доза хорошо переносится субъектами исследования, включенными в предыдущее исследование AV-951-07-201, где только для 8,5% (23/272) субъектов исследования потребовалось снижение дозы и только для 2,9%

(8/272) потребовалось прерывание дозирования. 7-дневный перерыв использовался, чтобы максимизировать клиническую пользу, давая возможность субъекту исследования оправиться от любых токсических эффектов.

в. Цели и задача клинического исследования

[0122] Основная цель исследования фазы 3 состояла в том, чтобы сравнить выживаемость без прогрессирования (PFS) субъектов с рефрактерной продвинутой RCC, рандомизированных для лечения тивозанибом или сорафенибом, по оценке слепого независимого радиологического обзора (IRR) компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

[0123] Вторичными целями этого исследования были (1) сравнение общей выживаемости (OS) субъектов, рандомизированных для лечения тивозанибом или сорафенибом; (2) сравнение частоты объективного ответа (ORR) и продолжительности ответа (DoR) субъектов, рандомизированных для лечения тивозанибом или сорафенибом; и (3) сравнение безопасности и переносимости тивозаниба и сорафениба.

[0124] Третичные цели этого исследования заключались в изучении любой взаимосвязи между уровнями и активностью тивозаниба и сорафениба, а также уровнями и побочными эффектами (АЕ) тивозаниба и сорафениба.

с. Критерии включения субъектов и регистрация

[0125] Субъекты были включены в исследование примерно с июня 2016 года по август 2017 года. Всего было включено около 350 субъектов, из которых приблизительно 343 были рандомизированы для лечения тивозанибом или сорафенибом. В исследовании приняли участие мужчины и женщины, отвечающие следующим критериям отбора:

1. Возраст не менее 18 лет.
2. Субъекты с метастатической RCC, у которых не удалась 2 или 3 предыдущих системных режима, один из которых включал VEGFR TKI, отличный от сорафениба или тивозаниба.
 - а. Послеоперационная или адъювантная системная терапия не считалась предыдущей терапией, если рецидив не был обнаружен в течение 6 месяцев после завершения лечения, и в этом случае она считалась предыдущей терапией при метастатическом заболевании.
 - б. Субъекты должны были прекратить всякую системную противораковую терапию или лучевую терапию как минимум за 2 недели до первого дня цикла 1.
3. Субъекты должны оправиться от нежелательных эффектов (АЕ) предыдущей терапии или вернуться к исходному уровню. Разрешались контролируемые АЕ, такие как гипотиреоз или гипертония.
4. Гистологически или цитологически подтвержденная RCC со светлоклеточным компонентом (исключены пациенты с чисто папиллярно-клеточной опухолью или другой гистологией непрозрачных клеток, включая собирательный проток, мозговое вещество, хромофобную и неклассифицированную RCC).
5. Заболевание, оцениваемое в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1).

6. Общее состояние (больного) ECOG 0 или 1.
7. Ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 месяцев.

d. Введение тивозаниба

[0126] Тивозаниб гидрохлорид вводили перорально в дозе 1,5 мг/день, начиная с 1-го дня цикла 1. Субъекты получали тивозаниб один раз в день в течение 3 недель с последующей 1 неделей перерыва в приеме исследуемого препарата (1 цикл=3 недели приема, 1 неделя перерыва). Один цикл был определен как 4 недели лечения. Циклы повторялись каждые 4 недели. Тивозаниб вводили в виде капсулы 1,5 мг, которую нужно было глотать целиком, не раздавливая и не открывая.

[0127] Назначенная суточная доза тивозаниба принималась предпочтительно утром, запивая водой. Тивозаниб принимали как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи или других лекарств. Во время исследования грейпфрутовый сок был противопоказан. Лечение тивозанибом было продолжено при хорошей переносимости и при отсутствии документально подтвержденного прогрессирования заболевания. Если доза была уходила со рвотой или если доза была пропущена по какой-либо причине, доза не восстанавливалась. Если день 1 цикла был отложен по какой-либо причине, полностью 21 день тивозаниба вводили после начала цикла. Ежедневно принималась только одна капсула тивозаниба (1,5 мг).

[0128] Снижение дозы тивозаниба до 1,0 мг/день было разрешено для субъектов с нежелательными явлениями, связанными с лекарственными препаратами ≥ 3 степени. Исключением была гипертензия, которую лечили гипотензивными препаратами до снижения дозы. После того, как доза тивозаниба была снижена, ее нельзя было повторно увеличить на протяжении всего исследования. Если субъект не мог переносить дозу 1,0 мг/день из-за токсичности, которая, как считалось, была связана с тивозанибом, прием тивозаниба прекращали.

[0129] Субъектам, у которых проявлялась токсичность, связанная с лекарственным средством, 4-го класса или токсичность 3-го класса, которая сохранялась, несмотря на надлежащую медицинскую помощь, прерывали прием дозы, чтобы прекратить токсичность. Прием тивозаниба разрешалось прервать на срок до 4 недель. Если субъект смог возобновить лечение после перерыва на ≤ 4 недели, пропущенные дозы не восполнялись (то есть продолжительность цикла останется неизменной). Если токсичность, связанная с лекарственным средством, приводила к перерыву более чем на 4 недели, субъекта исключали из исследования, если не было явной пользы от лечения.

e. Продолжительность лечения

[0130] Субъектам с документально подтвержденным стабильным заболеванием или объективным ответом разрешалось получать терапию в той же дозе и по расписанию до тех пор, пока не произойдет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность, или если будут выполнены другие критерии отмены.

[0131] Субъекты с неприемлемой токсичностью были исключены из дальнейшего исследуемого лечения. Субъекты с радиологическими свидетельствами

прогрессирующего заболевания (согласно версии 1.1 RECIST) согласно исследователю/местной радиологической оценке продолжали лечение до тех пор, пока прогрессирующее заболевание не было подтверждено независимым радиологом. Подтверждение прогрессирующего заболевания не требовалось, когда у пациента демонстрировалось значительное клиническое ухудшение, совместимое с прогрессирующим заболеванием. Субъекты с документально подтвержденным прогрессированием заболевания (подтвержденным независимым радиологом) исключались из исследуемого лечения.

f. Анализ конечных точек

[0132] При анализе данных использовались три популяции:

1. Популяция всех пациентов с назначенным лечением, получавших хотя бы одну дозу препарата (ITT), состоящая из всех рандомизированных субъектов; эту популяцию использовали для анализа эффективности, включая первичную конечную точку (выживаемость без прогрессирования заболевания). Субъекты были проанализированы как рандомизированные.

2. Протокольная популяция (PP), которая была определена как все рандомизированные субъекты, которые прошли не менее двух циклов (8 недель) лечения по протоколу (если не было прекращено из-за смерти или прогрессирования заболевания), не имела серьезных отклонений от протокола, влияющих на эффективность лечения, и отвечала всем критериям отбора. Основные отклонения от протокола включали, но этим не ограничивались, несоблюдение критериев отбора и прием запрещенных лекарств во время фазы лечения исследования. Субъекты были проанализированы как получавшие лечение.

3. Выборка для оценки безопасности (SAF), которая включала всех субъектов, получивших хотя бы одну дозу любого исследуемого препарата. Субъекты были проанализированы как получавшие лечение.

[0133] Анализ первичных конечных точек эффективности (PFS) и вторичных конечных точек эффективности (OS, ORR и DoR) проводился с использованием ITT-популяции. Первичная конечная точка эффективности PFS была проанализирована также с использованием PP-популяции.

[0134] Первичный анализ заключался в сравнении PFS субъектов, получавших тивозаниб, с субъектами, получавшими дозу сорафениба. Основная гипотеза заключалась в том, что медианная PFS тивозаниба будет равна таковой для сорафениба, а альтернативная гипотеза заключалась в том, что две медианные PFS не будут равны. IRR был основным источником данных для анализа PFS.

[0135] Первичный анализ проводился с использованием стратифицированного теста Log-Rank, в котором факторами стратификации были категория рисков IMDC (благоприятный; средний; плохой) и предыдущая терапия (два предыдущих TKI VEGFR; предыдущий ингибитор контрольной точки (PD-1 или ингибитор PD1 L) плюс предыдущий TKI VEGFR; предыдущий TKI VEGFR плюс любой другой системный агент)

и с использованием двустороннего 5% уровня значимости. Распределение PFS оценивалось с использованием метода Каплана-Мейера. Также были определены среднее время события и двусторонний 95% доверительный интервал для медианы.

i) Анализ конечных точек: выживаемость без прогрессирования (PFS)

[0136] Результаты для первичной конечной точки показаны на фигуре 1 и были определены следующим образом: после примерно 255 событий, определенных в RECIST как означающих прогрессирование опухоли или смерть, субъекты оценивались на выживаемость без прогрессирования (PFS) с помощью независимого радиологического обзора. Первичный анализ проводился с помощью стратифицированного лог-рангового теста. Как показано на фигуре 1 и фигуре 6, у субъектов, получавших тивозаниб, медианная PFS составляла 5,59 месяцев по сравнению с медианной PFS 3,88 месяцев у субъектов, получавших сорафениб. Р-значение вероятности стратифицированного логарифмического ранга составило 0,0165, что указывает на статистически значимое различие.

ii) Подгрупповые анализы выживаемости без прогрессирования (PFS)

[0137] Анализ подгрупп показателей PFS проводился стратифицированным по предыдущей терапии. Как показано на фигуре 5, медианная PFS в подгруппе пациентов, получавших ранее ингибитор контрольной точки, составляла 7,29 месяцев для группы тивозаниба, тогда как медианная PFS в группе сорафениба составляла всего 5,91 месяца. Дополнительные подгрупповые анализы PFS для ИТТ-популяции были проведены с использованием модели Кокса, как показано на фигуре 10. Форест-график, включающий отношения рисков (HR) с 95% доверительными интервалами для каждой подгруппы, показан на фигуре 9. Отношение рисков, включая его диапазон ошибок, менее 1,0 (полное падение влево от вертикальной пунктирной линии при $HR=1,0$ на фигуре 9), указывает на то, что лечение тивозанибом продемонстрировало статистически значимое преимущество в отношении PFS по сравнению с лечением сорафенибом. Как показано, отношения рисков для подгрупп пациентов, получавших предыдущую терапию двумя TKI VEGFR ($HR=0,57$) или предыдущую терапию ингибитором контрольной точки плюс TKI VEGFR ($HR=0,55$), полностью падают влево от вертикальной пунктирной линии, что указывает на то, что в этих подгруппах субъекты, получавшие тивозаниб, испытали статистически значимое преимущество в PFS по сравнению с субъектами, получавшими сорафениб. Кроме того, отношения рисков для подгрупп пациентов с категорией рисков IMDC «благоприятный» ($HR=0,46$) и «средний» ($HR=0,69$) аналогичным образом упали полностью влево от пунктирной вертикали, что указывает на то, что в субъекты в этих подгруппах, получавшие тивозаниб, испытали статистически значимое улучшение PFS по сравнению с субъектами, получавшими сорафениб.

[0138] Вторичные конечные точки (OS, ORR и DoR) были проанализированы с помощью исследователя и независимых радиологических обзоров. Также определялась степень согласия между исследователем и независимой оценкой ответов.

iii) Анализ конечных точек: общая выживаемость (OS)

[0139] Анализ OS проведен через два года после окончательного набора пациентов. Вторичный анализ проводился с помощью стратифицированного лог-рангового теста. Анализ общей выживаемости по Каплану-Мейеру показан на фигурах 2 и 7, которые показывают, что у субъектов, получавших тивозаниб, медианная OS составляла 16,39 месяцев по сравнению с медианной OS 19,65 месяцев у субъектов, получавших сорафениб. HR было 0,99 и значение p вероятности стратифицированного логарифмического ранга составляло 0,9501. Таким образом, не наблюдалось статистически значимой разницы в OS между двумя группами лечения.

iv) Подгрупповой анализ общей выживаемости

[0140] Дополнительные подгрупповые анализы OS для ITT-популяции были проведены с использованием модели Кокса, как показано на фигуре 12. Форест-график, включающий отношения рисков (HR) с 95% доверительными интервалами для каждой подгруппы, показан на фигуре 11. Отношения рисков с доверительными интервалами не указывают на статистически значимую разницу в OS между субъектами, получавшими тивозаниб или сорафениб. Однако следует отметить, что анализ OS не контролировался для какой-либо последующей терапии после прогрессирования.

v) Анализ конечных точек: частота объективного ответа (ORR)

[0141] Доля субъектов, достигших подтвержденного ORR (полный ответ [CR]+частичный ответ [PR]) была суммирована по группам лечения и циклам и сравнивалась между двумя группами лечения с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (CMH) с теми же факторами стратификации, которые использовались для анализа PFS. Как показано на фигуре 3, субъекты, получавшие тивозаниб, показали ORR 18,0 процентов (31 PR/172 субъекта) по сравнению с ORR 8,0 процентов (14 PR/175 субъектов) для субъектов, получавших сорафениб.

[0142] Анализ ORR был также проведен для подгрупп, стратифицированных предыдущей терапией. Как показано на фигуре 12, 79 субъектов, получавших тивозаниб, и 80 субъектов, получавших сорафениб, получили два предыдущих курса лечения VEGFR TKI; 47 субъектов, получавших тивозаниб, и 44 субъекта, получавшие сорафениб, ранее получали терапию ингибитором контрольной точки плюс VEGF TKI; и 48 субъектов, получавших тивозаниб, и 51 субъект, получавший сорафениб, ранее получали терапию VEGFR TKI плюс любой другой системный агент.

[0143] Результаты показаны на фигуре 13, где данные показывают тенденцию к увеличению ORR для субъектов в группе тивозаниба по сравнению с субъектами в группе сорафениба во всех трех подгруппах. Для субъектов, которые ранее получали терапию двумя VEGFR TKI, ORR был 15,2% (12 PR/79 субъектов) в группе тивозаниба по сравнению с 7,5% (6 PR/80 субъектов) в группе сорафениба. Для субъектов, получавших ранее терапию ингибитором контрольной точки и предыдущим VEGF TKI, ORR был 24,4% (11 PR/45 субъектов) в группе тивозаниба по сравнению с 6,8% (3 PR/44 субъектов) в группе сорафениба. Для субъектов, получавших ранее терапию VEGFR TKI плюс любой

другой системный агент, ORR был 16,7% (8 PR/48 субъектов) в группе тивозаниба по сравнению с 9,8% (5 PR/51 субъектов) в группе сорафениба.

vi) Анализ конечных точек: продолжительность ответа (DoR)

[0144] DoR анализировался с использованием того же метода, что и анализ выживаемости без прогрессирования заболевания. Данные показаны на фигуре 14. DoR рассчитывалась только для подгруппы субъектов с объективным ответом опухоли (PR или CR). Таким образом, размер выборки для групп тивозаниба и сорафениба был небольшим. Хотя результаты не были статистически значимыми, отчасти из-за небольшого размера выборки, данные показывают тенденцию в продолжительности ответа в пользу тивозаниба перед сорафенибом (1-й квартиль=9,79 месяцев для тивозаниба по сравнению с 1-м квартилем=5,55 месяцев для сорафениба).

vii) Субъекты, ранее леченные с помощью ингибитора контрольных точек: 1-годовая вероятность выживания

[0145] Также была проанализирована подгруппа субъектов, которые лечились по крайней мере одним предыдущим ингибитором контрольной точки в любое время до исследуемого лечения (например, в качестве терапии первой, второй или третьей линии). Для тех субъектов, которые ранее получали ингибитор контрольной точки, наблюдалась четкая разница (нестратифицированное логарифмическое значение $p=0,0616$) в PFS между теми субъектами, которые получали тивозаниб ($n=52$), и теми, кто получал сорафениб ($n=46$). Как показано на фигуре 5, медианная PFS для этой подгруппы субъектов составляла 7,29 месяцев для группы тивозаниба по сравнению с 5,91 месяца для группы сорафениба. Кроме того, как показано на фигуре 5, было установлено, что субъекты, получавшие тивозаниб после предыдущей противораковой терапии ингибитором контрольных точек, имели 1-годовую вероятность выживания 0,37 (~37%) по сравнению с 1-годовой вероятностью выживания 0,05 (~5%) у субъектов, получавших сорафениб после предыдущей противораковой терапии после предыдущего лечения ингибитором контрольной точки.

[0146] Как показано на фигуре 8, не наблюдалось статистически значимых различий для OS в этой подгруппе между двумя группами лечения (нестратифицированное логарифмическое значение $p=0,8360$).

viii) Анализ безопасности: сводка нежелательных явлений

[0147] Дополнительные анализы включали частоту нежелательных явлений, возникающих во время лечения. Не все различия, наблюдаемые между группами лечения тивозанибом и сорафенибом, были статистически значимыми. Однако, как показано в таблице 1, у субъектов в группе лечения тивозанибом наблюдалась более низкая частота нежелательных явлений, приводящих к прекращению лечения, снижению дозы и прерыванию приема, а также более низкая частота возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении, класса 3 или выше.

ТАБЛИЦА 1

	Тивозаниб	Сорафениб	Всего (N=343)
--	-----------	-----------	---------------

	(N=173) n (%)	(N=170) n (%)	n (%)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, возникшим после начала лечения	171 (98,8)	170 (100,0)	341 (99,4)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, возникшим после начала лечения, которое привело к прекращению лечения	36 (20,8)	50 (29,4)	86 (25,1)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, возникшим после начала лечения, которое привело к снижению дозы	41 (23,7)	65 (38,2)	106 (30,9)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, возникшим после начала лечения, которое привело к прерыванию приема дозы	83 (48,0)	107 (62,9)	190 (55,4)
Пациенты с хотя бы одним SAE, возникшим после начала лечения	72 (41,6)	65 (38,2)	137 (39,9)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, вызванным лечением	146 (84,4)	160 (94,1)	306 (89,2)
Пациенты с хотя бы одной степенью ≥ 3 АЕ, возникших в связи с лечением	127 (73,4)	137 (80,6)	264 (77,0)
Пациенты с хотя бы одной степенью ≥ 3 связанных с лечением НЯ	76 (43,9)	93 (54,7)	169 (49,3)
Пациенты с хотя бы одним АЕ, вызванным лечением, ведущим к смерти	16 (9,2)	13 (7,6)	29 (8,5)

Сокращения: SAF=Безопасность; АЕ=нежелательное явление; SAE=серьезное нежелательное явление.

[0148] Соответственно, данные свидетельствуют о том, что тивозаниб превосходит сорафениб с точки зрения уменьшения количества снижений дозы, прерывания приема и прекращения лечения из-за побочных эффектов, возникающих во время лечения.

ВКЛЮЧЕНИЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ПО ССЫЛКАМ

[0149] Полное описание каждого из патентных документов и научных статей, процитированных в данном документе, включено в качестве ссылки для всех целей.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0150] Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах с отступлением от его существенных характеристик. Следовательно, вышеизложенные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие изобретение, описанное в данном документе. Объем изобретения указывается прилагаемой формулой изобретения, а не предыдущим описанием, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, предназначены для включения в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, при котором субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии, где способ включает введение субъекту эффективного количества тивозаниба.

2. Способ лечения субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, при котором субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии, где способ включает введение субъекту эффективного количества тивозаниба.

3. Способ по п.1 или 2, где способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

4. Способ лечения субъекта, страдающего рефрактерным раком, при котором субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

5. Способ лечения субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, при котором субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей 1,5 мг тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения тивозаниба, где введение тивозаниба в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

6. Способ по любому из пп.1-5, где:

(a) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки;

(b) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI);

(c) субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки; или

(d) субъект ранее лечился двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

7. Способ по любому из пп.1-6, где субъект ранее лечился по меньшей мере с использованием противораковой терапии первой линии и противораковой терапии второй линии.

8. Способ по п.7, где противораковая терапия как первой, так и второй линии представляет собой терапию ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

9. Способ по п.7, где противораковые терапии как первой, так и второй линии были выбраны из VEGFR TKI и ингибитора контрольной точки.

10. Способ по п.7, где противораковые терапии как первой, так и второй линии были выбраны из VEGFR TKI и системного противоракового агента.

11. Способ по п.7, где противораковые терапии как первой, так и второй линии были выбраны из ингибитора контрольной точки и системного противоракового агента.

12. Способ лечения субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, включающий введение субъекту эффективного количества тивозаниба в комбинации с ингибитором контрольной точки.

13. Способ по п.12, где тивозаниб вводят одновременно с ингибитором контрольной точки.

14. Способ по п.12, где тивозаниб вводят после ингибитора контрольной точки.

15. Способ по любому из пп.1-14, где субъект идентифицирован как имеющий благоприятную или промежуточную оценку рисков Международного консорциума баз данных по метастатическим заболеваниям и RCC (IMDC) до начала лечения субъекта.

16. Способ по п.15, где категория рисков IMDC является благоприятной.

17. Способ по п.15, где категория рисков IMDC является промежуточной.

18. Способ по любому из пп.1, 3, 4, или 6-17, где рефрактерный рак представляет собой рефрактерную почечно-клеточную карциному (RCC).

19. Способ по любому из пп.1-18, где тивозаниб представляет собой моногидрат гидрохлорида тивозаниба.

20. Способ по любому из пп.1-19, где субъект проходит один или несколько циклов лечения тивозанибом.

21. Способ по любому из пп.6 или 8-10, где VEGFR TKI представляет собой сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, кризотиниб, вандетиниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб, аксинитиб или нинтеданиб.

22. Способ по любому из пп.6, 9, или 11-14, где ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор анти-PDL1 или анти-PD1.

23. Способ по п.22, где ингибитор контрольной точки представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб, торипалимаб, пролголимаб, цетрелимаб, пидилизумаб, BMS-936559, MDX-1105, атезолизумаб, дурвалумаб, или авелумаб.

24. Способ по п.10 или 11, где системное противораковое средство представляет собой эверолимус или темсиролимус.

25. Способ по любому из пп.1-24, где субъект проявляет полный или частичный ответ на тивозаниб после одного цикла лечения, после двух циклов лечения, после трех циклов лечения, после четырех циклов лечения или после пяти циклов лечения.

26. Способ по любому из пп.1-25, где субъект проходит один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более двенадцати циклов лечения.

27. Способ по любому из пп.1-26, где доза тивозаниба снижается, когда субъект испытывает связанное с лекарством неблагоприятное событие ≥ 3 степени.

28. Способ по любому из пп.1-26, где доза тивозаниба снижена для субъекта, испытывающего умеренную печеночную недостаточность (класс В по классификации Чайлд-Пью).

29. Способ по любому из пп.1-26, где доза тивозаниба снижается для субъекта, испытывающего тяжелую печеночную недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).

30. Способ по любому из пп.27-29, где дозу уменьшают до 1,0 мг в сутки.

31. Способ по любому из пп.27-29, где дозу уменьшают до 1,5 мг через день.

32. Способ по любому из пп.27-29, где дозу уменьшают до 1,0 мг через день.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая тивозаниб, для использования при лечении субъекта, страдающего рефрактерным раком, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая тивозаниб, для использования при лечении субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии.

35. Фармацевтическая композиция для применения по п.33 или 34, где композиция содержит 1,5 мг тивозаниба и должна вводиться субъекту в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения, где введение фармацевтической композиции в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая тивозаниб, для использования при лечении субъекта, страдающего рефрактерным раком, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии, композиция содержит 1,5 мг тивозаниба и должна вводиться субъекту в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения, и введение фармацевтической композиции в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая тивозаниб, для использования при лечении субъекта, страдающего рефрактерной почечно-клеточной карциномой, где субъект ранее лечился по меньшей мере одним видом противораковой терапии, композиция содержит 1,5 мг тивозаниба и должна вводиться субъекту в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения, и введение фармацевтической композиции в течение 21 дня с последующими 7 днями без введения составляет цикл лечения.

38. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-37, где:

(а) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором контрольной точки;

(b) субъект ранее лечился по меньшей мере одним ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI);

(с) субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI) и ингибитором контрольной точки; или

(d) субъект ранее лечился двумя ингибиторами тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

39. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-38, где субъект идентифицирован как имеющий благоприятную или промежуточную оценку рисков Международного консорциума баз данных по метастатическим заболеваниям и RCC (IMDC) до начала лечения субъекта.

40. Фармацевтическая композиция для применения по п.39, где категория рисков IMDC является благоприятной.

41. Фармацевтическая композиция для применения по п.39, где категория рисков IMDC является промежуточной.

42. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33, 35, 36, или 38-41, где рефрактерный рак представляет собой рефрактерную почечно-клеточную карциному (RCC).

43. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-42, где тивозаниб представляет собой моногидрат гидрохлорида тивозаниба.

44. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-43, где субъект проходит один или несколько циклов лечения тивозанибом.

45. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-44, где субъект ранее лечился по меньшей мере с использованием противораковой терапии первой линии и противораковой терапии второй линии.

46. Фармацевтическая композиция для применения по п.45, где противораковая терапия как первой, так и второй линии представляет собой терапию ингибитором тирозинкиназы рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR TKI).

47. Фармацевтическая композиция для применения по п.45, где противораковая терапия как первой, так и второй линии были выбраны из VEGFR TKI и ингибитора контрольной точки.

48. Фармацевтическая композиция для применения по п.45, где противораковая терапия как первой, так и второй линии были выбраны из VEGFR TKI и системного противоракового агента.

49. Фармацевтическая композиция для применения по п.45, где противораковые терапии как первой, так и второй линии были выбраны из ингибитора контрольной точки и системного противоракового агента.

50. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.38 или 46-49, где VEGFR TKI представляет собой сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, кризотиниб, вандетиниб, акситиниб, кабозантиниб, регорафениб, аксинитиб или нинтеданиб.

51. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.38, 47 или 49, где ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор анти-PDL1 или анти-PD1.

52. Фармацевтическая композиция для применения по п.51, где ингибитор контрольной точки представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб,

спартализумаб, камрелизумаб, синтилимаб, тислелизумаб, торипалимаб, пролголимаб, цетрелимаб, пидилизумаб, BMS-936559, MDX-1105, атезолизумаб, дурвалумаб или авелумаб.

53. Фармацевтическая композиция для применения по п.48 или 49, где системное противораковое средство представляет собой эверолимус или темсиrolимус.

54. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-53, где субъект проявляет полный или частичный ответ на тивозаниб после одного цикла лечения, после двух циклов лечения, после трех циклов лечения, после четырех циклов лечения или после пяти циклов лечения.

55. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-54, где субъект проходит один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать или более двенадцати циклов лечения.

56. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-55, где доза тивозаниба снижается, когда субъект испытывает связанное с лекарством неблагоприятное событие ≥ 3 степени.

57. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-55, где доза тивозаниба снижена для субъекта, испытывающего умеренную печеночную недостаточность (класс В по классификации Чайлд-Пью).

58. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.33-55, где доза тивозаниба снижается для субъекта, испытывающего тяжелую печеночную недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью).

59. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.56-58, где дозу уменьшают до 1,0 мг в сутки.

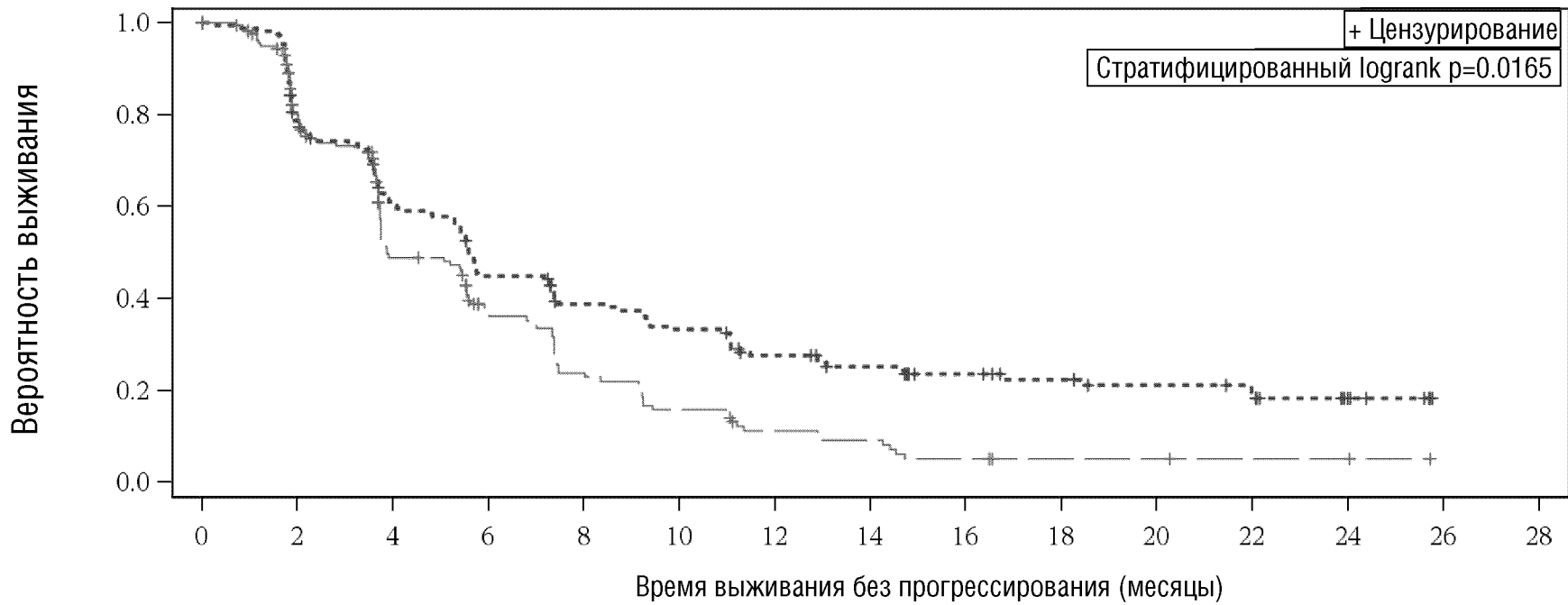
60. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.56-58, где дозу уменьшают до 1,5 мг через день.

61. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.56-58, где дозу уменьшают до 1,0 мг через день.

По доверенности

ФИГ.1

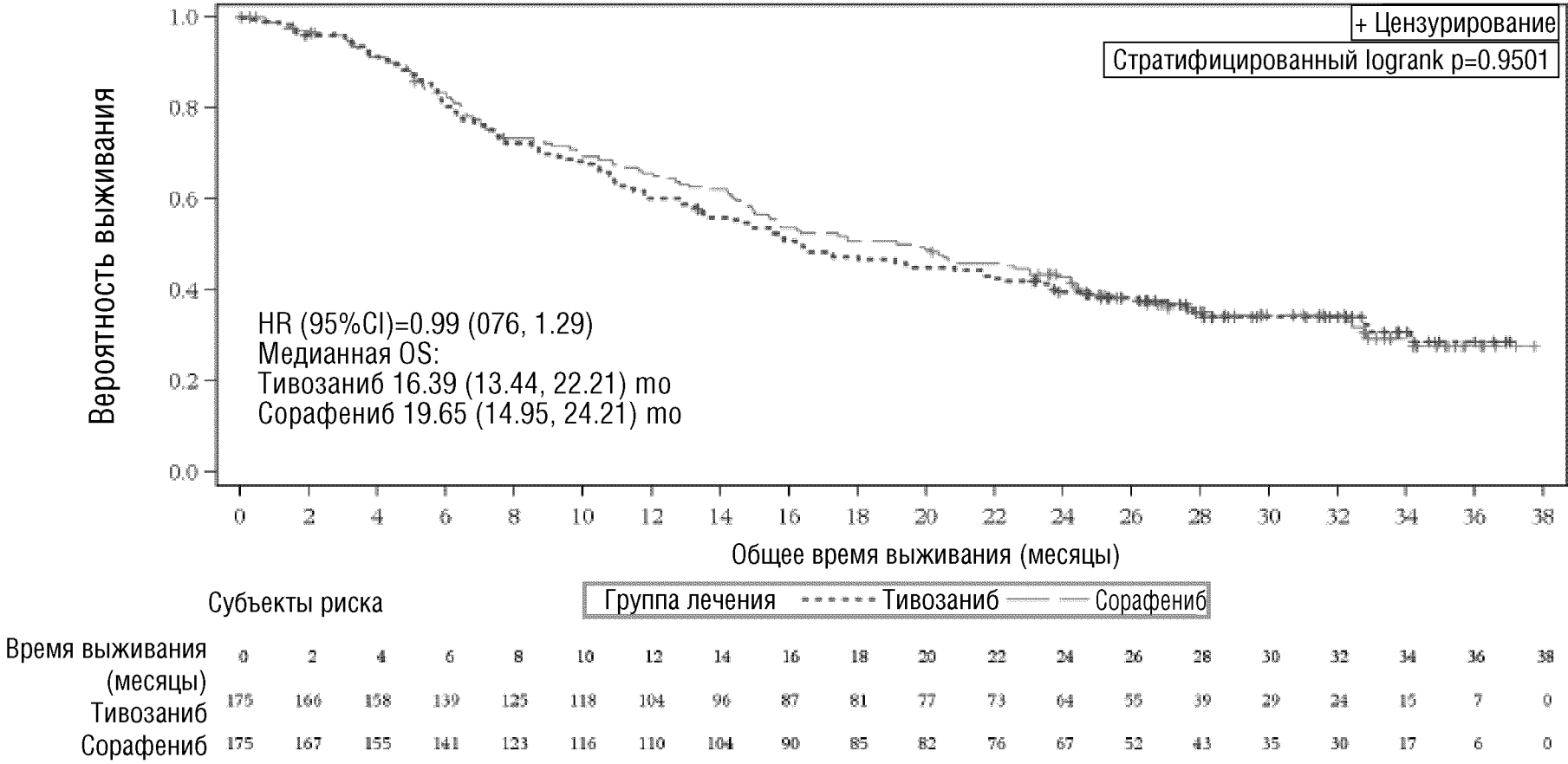
Анализ Каплана-Мейера IRR выживаемости без прогрессирования, стратифицированный по риску IMDC и предыдущей терапии (как рандомизированный)
(популяция ИТТ)



Субъекты риска		Группа лечения														
		----- Тивозаниб — — Сорафениб														
Время выживания (месяцы)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
Тивозаниб	170	128	94	69	56	48	37	31	24	20	16	14	6	0	0	
Сорафениб	159	116	65	42	27	18	11	9	5	3	3	2	2	0	0	

ФИГ.2

Анализ Каплана-Мейера общей выживаемости
(ITT-популяция)



ФИГ.3

IRR Лучший общий ответ с подтверждением (критерии RECIST 1.1)
(ITT-популяция)

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Количество пациентов с поддающимся измерению заболеванием на исходном уровне	172	175	347
Лучший общий ответ, n (%)	0	0	0
Полный ответ (CR)	31 (18.0)	14 (8.0)	45 (13.0)
Частичный ответ (PR)	94 (54.7)	99 (56.6)	193 (55.6)
Стабильная болезнь (SD)	37 (21.5)	32 (18.3)	69 (19.9)
Прогрессирующее заболевание (PD)	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)
Не оценивается (NE)	7 (4.1)	25 (14.3)	32 (9.2)
Не оценивалось/не применимо [1]			
Частота объективного ответа	31 (18.02)	14 (8.00)	45 (12.97)
CR+PR, n (%)	(12.36, 24.19)	(4.44, 13.06)	
95% CI			
p-значение Кохрана-Мантеля-Хензеля	0.0168		

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; IRR = Независимая радиологическая экспертиза; CI = Доверительный интервал; RECIST = Критерии оценки ответа при солидных опухолях.

Проценты рассчитываются с использованием знаменателя всех пациентов с измеряемыми на исходном уровне

[1] У этих пациентов не было никакой оценки опухоли после исходного уровня, и она должна была определить лучший общий ответ с подтверждением в соответствии с критериями RECIST v1.1

ФИГ.4

Анализ Каплана-Мейера IRR нестратифицированной выживаемости без прогрессирования (популяция ITT)

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Статус, n (%)			
Наблюдаемые события	123 (70.3)	123 (70.3)	246 (70.3)
Событие прогрессирующего заболевания	103 (58.9)	109 (62.3)	212 (60.6)
Событие смерти	20 (11.4)	14 (8.0)	34 (9.7)
Цензурирование	52 (29.7)	52 (29.7)	104 (29.7)
PFS			
Квартили (95% CI)			
25%	2.27 (1.87, 3.61)	2.23 (1.91, 3.61)	2.27 (1.94, 3.58)
50%	5.59 (5.29, 7.33)	3.88 (3.71, 5.55)	5.49 (3.91, 5.62)
75%	14.62 (11.04, -)	7.46 (7.33, 9.23)	10.97 (9.13, 12.88)
Вероятность выживания (95% CI)			
1 год	0.28 (0.20, 0.35)	0.11 (0.05, 0.17)	0.20 (0.15, 0.25)
2 года	0.18 (0.11, 0.25)	0.05 (0.01, 0.09)	0.12 (0.08, 0.17)
Отношения рисков [1]		0.67	
95% CI		(0.52, 0.86)	
Нестратифицированный logrank [2]		0.0019	

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; IRR = Независимая радиологическая экспертиза; PFS = Выживаемость без прогрессирования; CI = Доверительный интервал; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы.

[1] Отношения рисков основаны на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы. [2] р-значение основано на лог-ранговом тесте.

ФИГ.5

Анализ Каплана-Мейера IRR подмножества выживания без прогрессирования с помощью предыдущего ингибитора контрольной точки: Да (популяция ITT)

	Тивозаниб (N=52)	Сорафениб (N=46)	Всего (N=98)
Статус, n (%)			
Наблюдаемые события	31 (59.6)	25 (54.3)	56 (57.1)
Событие прогрессирующего заболевания	26 (50.0)	22 (47.8)	48 (49.0)
Событие смерти	5 (9.6)	3 (6.5)	8 (8.2)
Цензурирование	21 (40.4)	21 (45.7)	42 (42.9)
PFS			
Квартили (95% CI)			
25%	3.75 (1.84, 5.42)	2.43 (2.00, 5.06)	3.55 (2.04, 4.11)
50%	7.29 (5.29, 13.08)	5.91 (3.58, 7.46)	6.01 (5.29, 8.51)
75%	(11.07, -)	9.43 (6.01, 11.20)	13.08 (9.30, -)
Вероятность выживания (95% CI)			
1 год	0.37 (0.22, 0.51)	0.05 (0.00, 0.14)	0.25 (0.15, 0.36)
2 года	0.28 (0.12, 0.44)	(- , -)	0.19 (0.08, 0.30)
Отношения рисков [1]		0.60	
95% CI		(0.35, 1.03)	
Нестратифицированный logrank [2]		0.0616	

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; IRR = Независимая радиологическая экспертиза; PFS = Выживаемость без прогрессирования; CI = Доверительный интервал.
[1] Отношение рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы. [2] р-значение основано на лог-ранговом тесте.

ФИГ.6

**Анализ Каплана-Мейера IRR выживаемости без прогрессирования,
стратифицированный по риску IMDC и предыдущей терапии
(как рандомизированный) (популяция ИТТ)**

	Тивозаниб (N=175)		Сорафениб (N=175)		Всего (N=350)	
Статус, n (%)						
Наблюдаемые события	123	(70.3)	123	(70.3)	246	(70.3)
Событие прогрессирующего заболевания	103	(58.9)	109	(62.3)	212	(60.6)
Событие смерти	20	(11.4)	14	(8.0)	34	(9.7)
Цензурирование	52	(29.7)	52	(29.7)	104	(29.7)
Статус - IMDC: благоприятный, n (%)						
Наблюдаемые события	21	(12.0)	22	(12.6)	43	(12.3)
Событие прогрессирующего заболевания	20	(11.4)	21	(12.0)	41	(11.7)
Событие смерти	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
Цензурирование	13	(7.4)	14	(8.0)	27	(7.7)
Статус - IMDC: средний, n (%)						
Наблюдаемые события						
Событие прогрессирующего заболевания	73	(41.7)	74	(42.3)	147	(42.0)
Событие смерти	58	(33.1)	66	(37.7)	124	(35.4)
Событие смерти	15	(8.6)	8	(4.6)	23	(6.6)
Цензурирование	36	(20.6)	31	(17.7)	67	(19.1)
Статус - IMDC: Плохой, n (%)						
Наблюдаемые события	29	(16.6)	27	(15.4)	56	(16.0)
Событие прогрессирующего заболевания	25	(14.3)	22	(12.6)	47	(13.4)
Событие смерти	4	(2.3)	5	(2.9)	9	(2.6)
Цензурирование	3	(1.7)	7	(4.0)	10	(2.9)
Статус - предыдущая терапия: 2 VEGFR TKI, n (%)						
Наблюдаемые события	56	(32.0)	61	(34.9)	117	(33.4)
Событие прогрессирующего заболевания	47	(26.9)	53	(30.3)	100	(28.6)
Событие смерти	9	(5.1)	8	(4.6)	17	(4.9)
Цензурирование	23	(13.1)	19	(10.9)	42	(12.0)
Статус - предыдущая терапия: Ингибитор контрольной точки + VEGFR TKI, n (%)						
Наблюдаемые события	29	(16.6)	27	(15.4)	56	(16.0)
Событие прогрессирующего заболевания	24	(13.7)	23	(13.1)	47	(13.4)
Событие смерти	5	(2.9)	4	(2.3)	9	(2.6)
Цензурирование	18	(10.3)	17	(9.7)	35	(10.0)

ФИГ.6 (продолжение)

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Статус - предыдущая терапия:			
другое + VEGFR TKI, n (%)			
Наблюдаемые события	38 (21.7)	35 (20.0)	73 (20.9)
Событие прогрессирующего заболевания	32 (18.3)	33 (18.9)	65 (18.6)
Событие смерти	6 (3.4)	2 (1.1)	8 (2.3)
Цензурирование	11 (6.3)	16 (9.1)	27 (7.7)
PFS			
Квантили (95% CI)			
25%	2.27 (1.87, 3.61)	2.23 (1.91, 3.61)	2.27 (1.94, 3.58)
50%	5.59 (5.29, 7.33)	3.88 (3.71, 5.55)	5.49 (3.91, 5.62)
75%	14.62 (11.04, -)	7.46 (7.33, 9.23)	10.97 (9.13, 12.88)
Вероятность выживания (95% CI)			
1 год	0.28 (0.20, 0.35)	0.11 (0.05, 0.17)	0.20 (0.15, 0.25)
2 года	0.18 (0.11, 0.25)	0.05 (0.01, 0.09)	0.12 (0.08, 0.17)
Отношения рисков [1]		0.73	
95% CI		(0.56, 0.94)	
Стратифицированный log-rank [2]		0.0165	

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; IRR = Независимая радиологическая экспертиза; PFS = Выживаемость без прогрессирования; CI = Доверительный интервал; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы.

[1] Отношения рисков основаны на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы.

[2] p-значение основано на стратифицированном лог-ранговом тесте. Оба теста стратифицированы по категории рисков IMDC (благоприятный против среднего против плохого) и предыдущей терапии (два предыдущих TKI VEGFR против предыдущего ингибитора контрольной точки плюс предыдущий TKI VEGFR против предыдущего TKI VEGFR плюс любой другой системный агент) в качестве стратификации как рандомизированные факторы.

ФИГ.7

**Анализ Каплана-Мейера общей выживаемости
(ИТТ-популяция)**

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Статус, n (%)			
Наблюдаемые события	114 (65.1)	113 (64.6)	227 (64.9)
Цензурирование	61 (34.9)	62 (35.4)	123 (35.1)
Статус - IMDC: благоприятный, n (%)			
Наблюдаемые события	13 (7.4)	12 (6.9)	25 (7.1)
Цензурирование	21 (12.0)	24 (13.7)	45 (12.9)
Статус - IMDC: средний, n (%)			
Наблюдаемые события	74 (42.3)	71 (40.6)	145 (41.4)
Цензурирование	35 (20.0)	34 (19.4)	69 (19.7)
Статус - IMDC: плохой, n (%)			
Наблюдаемые события	27 (15.4)	30 (17.1)	57 (16.3)
Цензурирование	5 (2.9)	4 (2.3)	9 (2.6)
Статус - предыдущая терапия: 2 VEGFR TKI, n (%)			
Наблюдаемые события	53 (30.3)	52 (29.7)	105 (30.0)
Цензурирование	26 (14.9)	28 (16.0)	54 (15.4)
Статус - предыдущая терапия: Ингибитор контрольной точки + VEGFR TKI, n (%)			
Наблюдаемые события	27 (15.4)	26 (14.9)	53 (15.1)
Цензурирование	20 (11.4)	18 (10.3)	38 (10.9)
Статус - предыдущая терапия: другое + VEGFR TKI, n (%)			
Наблюдаемые события	34 (19.4)	35 (20.0)	69 (19.7)
Цензурирование	15 (8.6)	16 (9.1)	31 (8.9)
OS (месяцы)			
Квартили (95% CI)			
25%	7.39 (5.98, 10.18)	7.33 (6.41, 10.87)	7.33 (6.47, 9.59)
50%	16.39 (13.44, 22.21)	19.65 (14.95, 24.21)	17.28 (15.01, 21.68)
75%	(32.82, -)	(32.43, -)	(32.95, -)
Вероятность выживания (95% CI)			
1 год	0.60 (0.53, 0.67)	0.66 (0.59, 0.73)	0.63 (0.58, 0.68)
2 года	0.40 (0.32, 0.47)	0.43 (0.35, 0.50)	0.41 (0.36, 0.46)

ФИГ.7 (продолжение)

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Отношения рисков [1]		0.99	
95% CI		(0.76, 1.29)	
Стратифицированный log-rank [2]		0.9501	

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; OS = Общая выживаемость; CI = Доверительный интервал; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы.

[1] Отношения рисков основаны на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы.

[2] p-значение основано на стратифицированном лог-ранговом тесте. Оба теста стратифицированы по категории рисков IMDC (благоприятный против среднего против плохого) и предыдущей терапии (два предыдущих TKI VEGFR против предыдущего ингибитора контрольной точки плюс предыдущий TKI VEGFR против предыдущего TKI VEGFR плюс любой другой системный агент) в качестве стратификации как рандомизированные факторы.

ФИГ.8

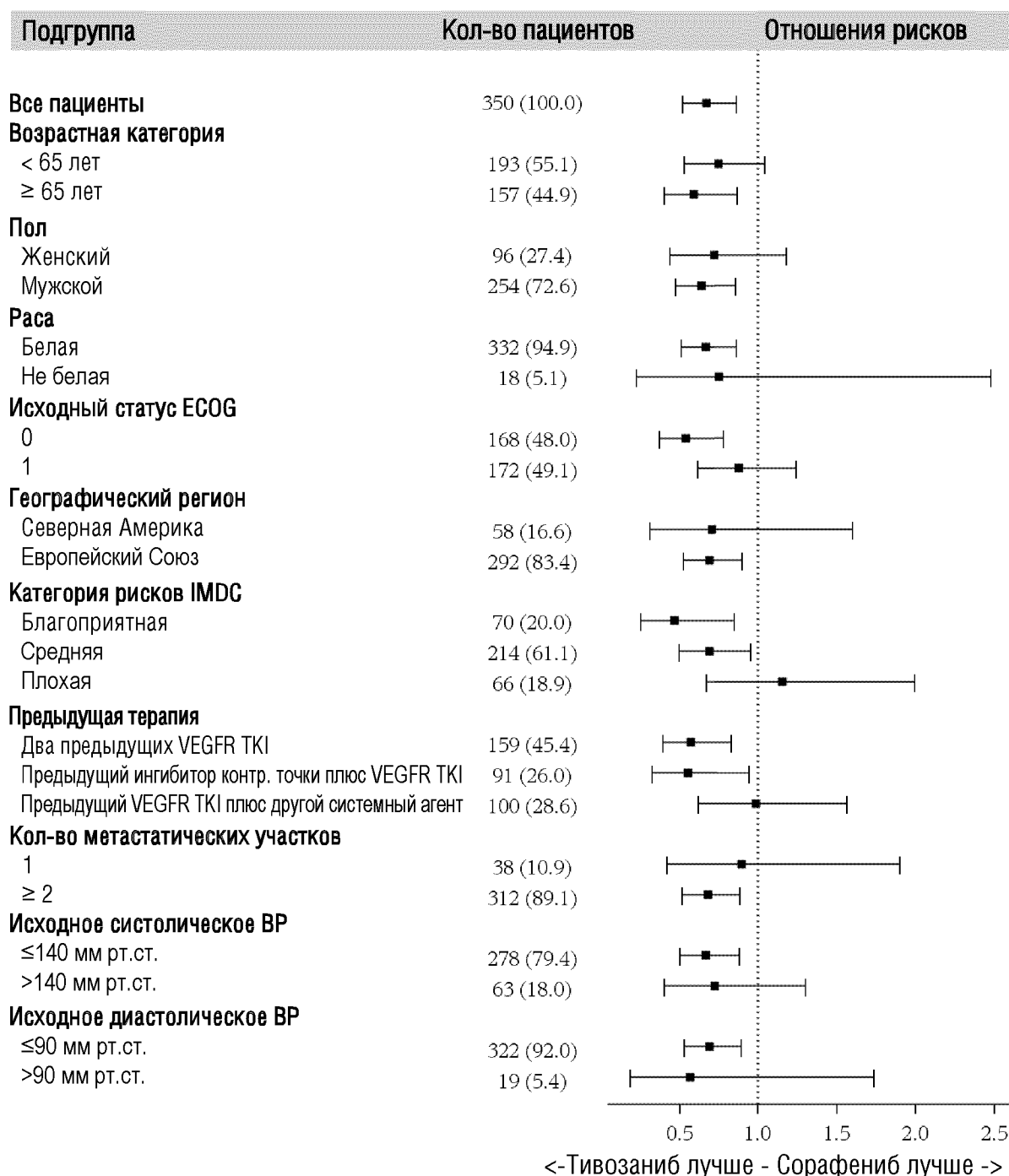
Анализ Каплана-Мейера подмножества общей выживаемости
с помощью предыдущего ингибитора контрольной точки: Да
(популяция ITT)

	Тивозаниб (N=53)	Сорафениб (N=48)	Всего (N=101)
Статус, n (%)			
Наблюдаемые события	32 (60.4)	27 (56.3)	59 (58.4)
Цензурирование	21 (39.6)	21 (43.8)	42 (41.6)
OS (месяцы)			
Квартили (95% CI)			
25%	10.69 (8.51, 13.44)	11.24 (6.01, 17.71)	11.07 (8.71, 13.44)
50%	20.52 (13.44, 32.82)	23.00 (14.92, -)	22.21 (15.84, 27.76)
75%	(27.76, -)	(27.56, -)	(32.82, -)
Вероятность выживания (95% CI)			
1 год	0.69 (0.57, 0.82)	0.74 (0.61, 0.86)	0.71 (0.62, 0.80)
2 года	0.44 (0.31, 0.58)	0.49 (0.34, 0.64)	0.46 (0.36, 0.56)
Отношения рисков [1] 95% CI		1.06 (0.63, 1.76)	
Нестратифицированный logrank [2]		0.8360	

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; OS = Общая выживаемость; CI = Доверительный интервал.
[1] Отношения рисков основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы.
[2] p-значение основано на лог-ранговом тесте.

ФИГ.9

Форест-график отношения рисков с 95% доверительным интервалом
выживаемости без прогрессирования заболевания по данным анализа подгрупп
(ИТТ-популяция)



Сокращения: ИТТ = Пациенты, включенные в испытание; ВР = Давление крови; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; мм рт.ст.= миллиметры ртутного столба.
Примечание: Отношения рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы
Базовый уровень - это последнее не пропущенное измерение перед первой дозой исследуемого препарата.

ФИГ.10

**Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования заболевания
с использованием модели Кокса (популяция ИТТ)**

	Тивозаниб (N=175)		Сорафениб (N=175)		Тивозаниб против Сорафениба Модель Кокса	
	n	Кол-во событий / Цензурирование	n	Кол-во событий / Цензурирование	Отношения рисков [1]	(95% CI)
Все пациенты	175	123/52	175	123/52	0.67	(0.52, 0.86)
Возрастная категория						
< 65 лет	98	69/29	95	68/27	0.74	(0.53, 1.04)
≥ 65 лет	77	54/23	80	55/25	0.59	(0.40, 0.87)
Пол						
Женский	49	36/13	47	30/17	0.72	(0.44, 1.18)
Мужской	126	87/39	128	93/35	0.64	(0.47, 0.86)
Раса						
Белая	165	116/49	167	118/49	0.66	(0.51, 0.86)
Не белая	10	7/3	8	5/3	0.75	(0.23, 2.48)
Исходный статус ECOG						
0	85	55/30	83	60/23	0.54	(0.37, 0.78)
1	88	68/20	84	61/23	0.87	(0.62, 1.24)
Время от первоначального диагноза до рандомизации						
< 1 год	2	1/1	5	3/2	0.71	(0.06, 8.02)
≥1 год	145	102/43	139	103/36	0.67	(0.51, 0.89)
Географический регион						
Северная Америка	31	17/14	27	9/18	0.71	(0.31, 1.60)
Европейский Союз	144	106/38	148	114/34	0.69	(0.52, 0.90)
Категория рисков IMDC (как рандомизированная)						
Благоприятная	34	21/13	36	22/14	0.46	(0.25, 0.85)
Средняя	109	73/36	105	74/31	0.69	(0.49, 0.95)
Плохая	32	29/3	34	27/7	1.15	(0.67, 2.00)
Предыдущая терапия (как рандомизированная)						
Два предыдущих VEGFR TKI	79	56/23	80	61/19	0.57	(0.39, 0.83)
Предыдущий ингибитор контр. точки плюс VEGFR TKI	47	29/18	44	27/17	0.55	(0.32, 0.94)
Предыдущий VEGFR TKI плюс другой системный агент	49	38/11	51	35/16	0.98	(0.62, 1.56)

ФИГ.10 (продолжение)

	Тивозаниб (N=175)		Сорафениб (N=175)		Тивозаниб против Сорафениба Модель Кокса	
	n	Кол-во событий / Цензурирование	n	Кол-во событий / Цензурирование	Отношения рисков [1]	(95% CI)
Кол-во метастатических участков						
1	13	11/2	25	19/6	0.89	{0.42, 1.90}
≥ 2	162	112/50	150	104/46	0.68	{0.52, 0.89}
Исходное систолическое ВР						
≤140 мм рт.ст.	140	98/42	138	100/38	0.66	{0.50, 0.88}
>140 мм рт.ст.	33	25/8	30	21/9	0.72	{0.40, 1.30}
Исходное диастолическое ВР						
≤90 мм рт.ст.	164	117/47	158	114/44	0.69	{0.53, 0.90}
>90 мм рт.ст.	9	6/3	10	7/3	0.57	{0.18, 1.74}

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; CI = доверительный интервал; ВР = Давление крови; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; мм рт.ст.= миллиметры ртутного столба.

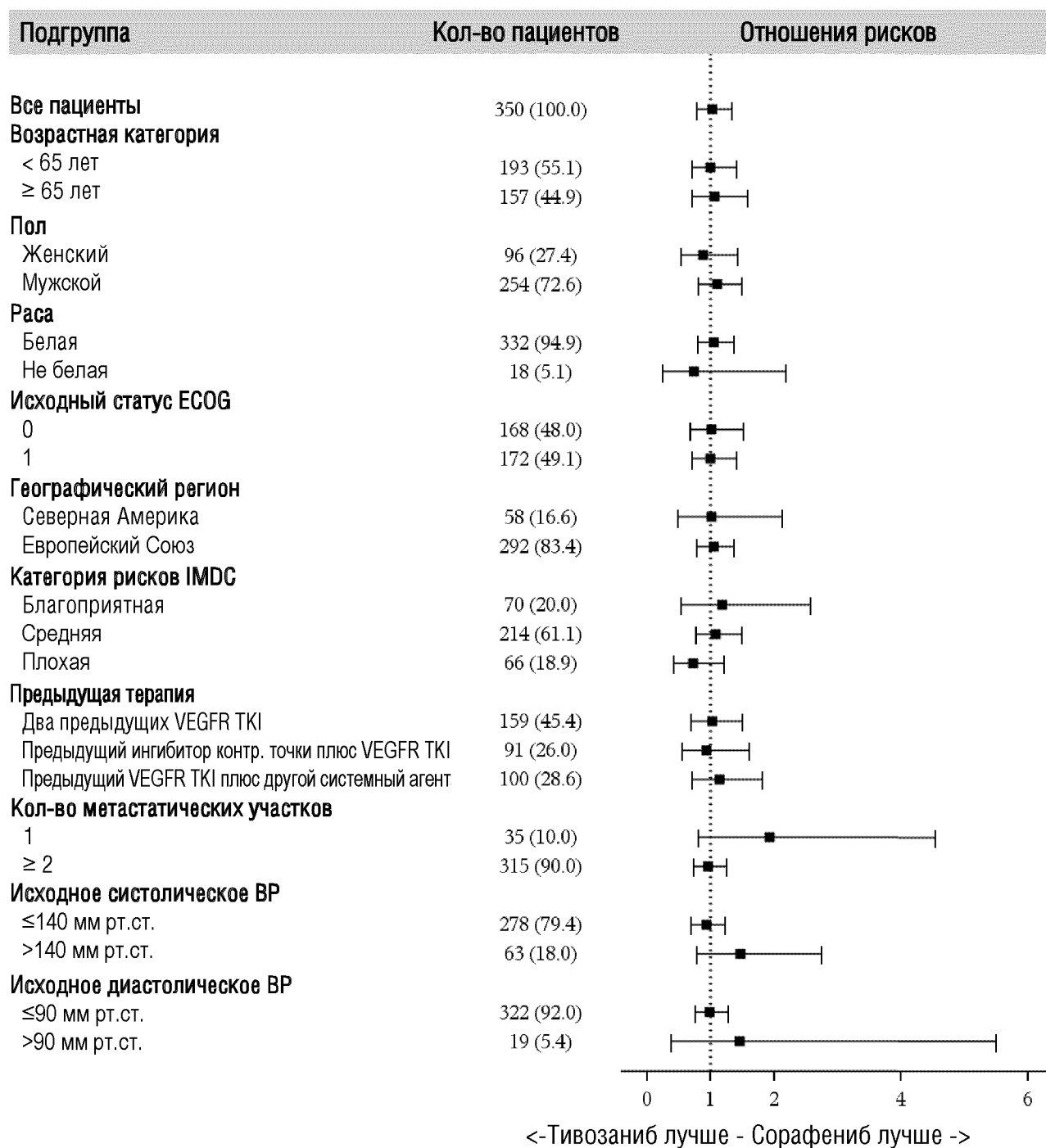
[1] Отношения рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы.

Статистика по подгруппам основана на модели.

Базовый уровень - это последнее не пропущенное измерение перед первой дозой исследуемого препарата.

ФИГ.11

Форест-график отношения рисков с 95% доверительным интервалом общей выживаемости по данным анализа подгрупп (ИТТ-популяция)



ФИГ.12

**Подгрупповой анализ общей выживаемости
с использованием модели Кокса (популяция ИТТ)**

	Тивозаниб (N=175)		Сорафениб (N=175)		Тивозаниб против Сорафениба Модель Кокса	
	n	Кол-во событий / Цензурирование	n	Кол-во событий / Цензурирование	Отношения рисков [1]	(95% CI)
Все пациенты	175	114/61	175	113/62	1.03	(0.79, 1.33)
Возрастная категория						
< 65 лет	98	65/33	95	65/30	1.00	(0.71, 1.41)
≥ 65 лет	77	49/28	80	48/32	1.06	(0.71, 1.58)
Пол						
Женский	49	30/19	47	33/14	0.87	(0.53, 1.43)
Мужской	126	84/42	128	80/48	1.10	(0.81, 1.49)
Раса						
Белая	165	108/57	167	106/61	1.05	(0.80, 1.37)
Не белая	10	6/4	8	7/1	0.73	(0.24, 2.18)
Исходный статус ECOG						
0	85	48/37	83	47/36	1.01	(0.68, 1.52)
1	88	65/23	84	62/22	0.99	(0.70, 1.41)
Время от первоначального диагноза до рандомизации						
< 1 год	2	2/0	5	5/0	1.14	(0.19, 6.95)
≥1 год	145	97/48	139	93/46	1.01	(0.76, 1.34)
Географический регион						
Северная Америка	31	15/16	27	13/14	1.01	(0.48, 2.13)
Европейский Союз	144	99/45	148	100/48	1.04	(0.79, 1.38)
Категория рисков IMDC (как рандомизированная)						
Благоприятная	34	13/21	36	12/24	1.17	(0.53, 2.58)
Средняя	109	74/35	105	71/34	1.08	(0.78, 1.49)
Плохая	32	27/5	34	30/4	0.72	(0.43, 1.21)

ФИГ.12 (продолжение)

	Тивозаниб (N=175)		Сорафениб (N=175)		Тивозаниб против Сорафениба Модель Кокса	
	n	Кол-во событий / Цензурирование	n	Кол-во событий / Цензурирование	Отношения рисков [1]	(95% CI)
Предыдущая терапия (как рандомизированная)						
Два предыдущих VEGFR TKI	79	53/26	80	52/28	1.02	(0.70, 1.50)
Предыдущий ингибитор контр. точки плюс VEGFR TKI	47	27/20	44	26/18	0.94	(0.55, 1.60)
Предыдущий VEGFR TKI плюс другой системный агент	49	34/15	51	35/16	1.14	(0.71, 1.82)
Кол-во метастатических участков						
1	12	9/3	23	13/10	1.92	(0.81, 4.54)
≥ 2	163	105/58	152	100/52	0.96	(0.73, 1.26)
Исходное систолическое ВР						
≤140 мм рт.ст.	140	90/50	138	93/45	0.92	(0.69, 1.24)
>140 мм рт.ст.	33	23/10	30	17/13	1.46	(0.78, 2.75)
Исходное диастолическое ВР						
≤90 мм рт.ст.	164	108/56	158	106/52	0.99	(0.75, 1.29)
>90 мм рт.ст.	9	5/4	10	4/6	1.45	(0.38, 5.50)

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; CI = доверительный интервал; ВР = Давление крови; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы; ECOG = Восточная кооперативная онкологическая группа; мм рт.ст.= миллиметры ртутного столба.

[1] Отношения рисков основано на модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы. Статистика по подгруппам основана на модели.

Базовый уровень - это последнее не пропущенное измерение перед первой дозой исследуемого препарата.

ФИГ.13

Наилучшая общая частота ответов с подтверждением (критерии RECIST 1.1) (популяция ITT)

Наилучший общий ответ N (%) 95% CI			
		Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)
Все предыдущие терапии	N[%]	31 (18.0)	14 (8.0)
	95% CI [%]	(12.6, 24.6)	(4.4, 13.0)
Два предыдущих VEGFR TKI	N[%]	12 (15.2)	6 (7.5)
	95% CI [%]	(8.1, 25.0)	(2.8, 15.6)
Предыдущий ингибитор контр. точки плюс VEGFR TKI	N[%]	11 (24.4)	3 (6.8)
	95% CI [%]	(12.9, 39.6)	(1.4, 18.7)
Предыдущий VEGFR TKI плюс другой системный агент	N[%]	8 (16.7)	5 (9.8)
	95% CI [%]	(7.5, 30.3)	(3.3, 21.4)
Сноска: трое субъектов с тивозанибом исключены из-за отсутствия поддающегося измерению заболевания на исходном уровне			
Сноска: 7 субъектов с тивозанибом не обследовались; 25 субъектов, принимавших сорафениб, не обследовались			

ФИГ.14

Продолжительность ответа (ITT-популяция)

	Тивозаниб (N=175)	Сорафениб (N=175)	Всего (N=350)
Пациенты с объективным ответом	31	14	45
Статус, n (%)			
Наблюдаемые события	10 (32.3)	9 (64.3)	19 (42.2)
Цензурирование	21 (67.7)	5 (35.7)	26 (57.8)
Квартили (95% CI)			
25%	9.79 (3.81, -)	5.55 (5.55, 5.65)	5.55 (5.55, 12.91)
50%	(12.91, -)	5.65 (5.55, -)	16.59 (9.79, -)
75%	(- , -)	(5.65, -)	(- , -)
Вероятность продолжительности ответа (95% CI)			
1 год	0.71 (0.53, 0.88)	0.46 (0.19, 0.73)	0.63 (0.48, 0.78)
2 года	0.55 (0.31, 0.79)	(- , -)	0.46 (0.27, 0.64)

Сокращения: ITT = Пациенты, включенные в испытание; IRR = Независимая радиологическая экспертиза; CI = Доверительный интервал; IMDC = Международный консорциум базы данных по метастатической почечно-клеточной карциноме; VEGFR = Рецептор фактора роста эндотелия сосудов; TKI = Ингибитор тирозинкиназы.

[1] Отношения рисков основано на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса с сорафенибом в качестве контрольной группы.
[2] р-значение основано на стратифицированном лог-ранговом тесте. Оба теста стратифицированы по категории рисков IMDC (благоприятный против среднего против плохого) и предыдущей терапии (два предыдущих TKI VEGFR против предыдущего ингибитора контрольной точки плюс предыдущий TKI VEGFR против предыдущего TKI VEGFR плюс любой другой системный агент) в качестве стратификации как рандомизированные факторы. Процент рассчитывается на основе пациентов с объективным ответом