

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491036 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.11

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.08

(54) **НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ
ФИБРОЗИРУЮЩИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

(31) 63/287,642; 21218202.6; 22177750.1

(32) 2021.12.09; 2021.12.29; 2022.06.08

(33) US; EP; EP

(86) PCT/EP2022/084968

(87) WO 2023/104958 2023.06.15

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

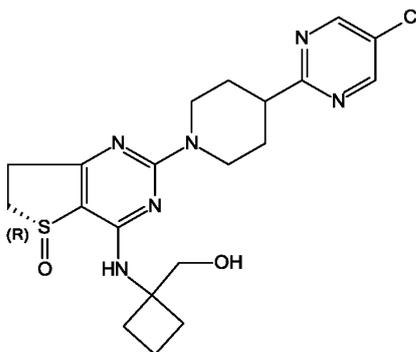
(72) Изобретатель:

**Хесслингер Кристиан, Бауэр Верена,
Боссерт Себастьян Мартин, Николаус
Петер, Кобер Сьюзан (DE), Лью Йи
(US), Сарно Мария, Фосс Флориан
(DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из ингибитора ФДЭ4В формулы III



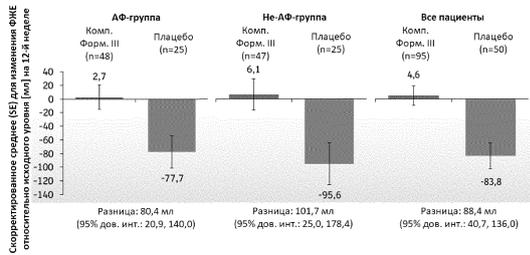
в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, и необязательно из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ для применения для лечения пациента, страдающего от одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), причем эта фармацевтическая композиция для перорального введения предназначена для введения пациенту два раза в день. Изобретение также касается фармацевтических композиций для перорального введения, включающих ингибитор ФДЭ4В формулы III в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, и терапевтически эффективную дозу второго активного ингредиента, выбранного из нинтеданиба или пирфенидона, причем эти фармацевтические композиции для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

A1

202491036

202491036

A1



НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ
5 ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

1. Уровень техники

1.1 Фосфодиэстеразы и их роль в фиброзе

10 Фосфодиэстеразы (ФДЭ) опосредуют гидролиз вторичных мессенджеров, циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) или циклического гуанозинмонофосфата. ФДЭ кодируются 11-ю надсемействами генов, содержащими множественные гены (кодирующие подтипы А, В, С и т. д.), которые также вызывают альтернативные варианты сплайсинга мРНК, ведущие
15 к приблизительно 100 изоформам ФДЭ. ФДЭ4 традиционно участвует в регуляции воспаления и модуляции иммунокомпетентных клеток, и три имеющихся в настоящее время селективных ингибитора ФДЭ4 подтверждают благоприятную роль для ингибиторов ФДЭ4 при воспалительных и/или аутоиммунных заболеваниях (Sakkas et al., 2017, Curr. Med. Chem. 24, 3054 -
20 3067; Li et al., 2018, Front. Pharmacol. 9, 1048). Наилучший в данном классе ингибитор ФДЭ4, пероральный рофлумиласт (Daliresp®, Daxas®), был утвержден Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США в 2011 г. в качестве средства снижения риска обострений ХОБЛ у пациентов с тяжелой ХОБЛ, связанной с хроническим бронхитом и
25 обострениями в анамнезе (U.S. Food & Drug Administration, 2013, DALIRESP® (roflumilast)). Еще одно соединение, пероральный апремиласт (Otezla®), было утверждено для лечения псориазического анtritа и бляшковидного псориаза в 2014 г. (U.S. Food & Drug Administration, 2017, OTEZLA® (apremilast)). Третий ингибитор ФДЭ4, крисаборол (Eucrisa®), был утвержден в 2016 г. для местного
30 лечения от легкого до умеренного атопического дерматита (U.S. Food & Drug Administration, 2016, EUCRISA™ (crisaborole)). Ни одно из этих средств не продемонстрировало избирательного ферментного ингибирования среди четырех подтипов ФДЭ4, А–D.

Общий противовоспалительный потенциал ингибирования ФДЭ4, как видно на примере рофлумиласта, точно установлен (Hatzelmann et al., 2010, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 23, 235 - 256), и применение ингибиторов ФДЭ4 в различных воспалительных и иммуноопосредованных заболеваниях было широко исследовано (Sakkas et al., 2017, *Curr. Med. Chem.* 24, 3054 - 3067; Li et al., 2018, *Front. Pharmacol.* 9, 1048). Однако в последнее десятилетие все больше стало выясняться, что ФДЭ4 также может играть важную роль в фиброзе, согласно исследованиям на животных и *in vitro* экспериментам с оценкой функциональной роли ингибиторов ФДЭ4 в фибробластах. Ослабление фиброза легких путем применения ингибиторов ФДЭ4 было продемонстрировано в различных экспериментальных условиях, наиболее широко – при вызванном блеомицином фиброзе у грызунов. В крысиных моделях было продемонстрировано, что ролипрам ингибирует фиброзный показатель, содержание гидроксипролина и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) в сыворотке (Pan et al., 2009, *Respirology* 14, 975 - 982). В этом начальном исследовании ингибитор ФДЭ4 вводили с начала стимуляции блеомицином, и, таким образом, не было понятно, был ли ролипрам активен в первую очередь из-за ингибирования первичного воспаления или вторичного фиброза. Однако второе раннее исследование на мышах и крысах продемонстрировало, что пероральный рофлумиласт был активен как в профилактических, так и в терапевтических протоколах в зависимости от дозы (Cortijo et al., 2009, *Br. J. Pharmacol.* 156, 534 - 544). В экстрактах легких рофлумиласт ингибировал гистологически определенный фиброз, содержание гидроксипролина и экспрессию мРНК ФНО- α , трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), α 1 коллаген, эндотелин-1 и муцин 5ас. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) ингибировались уровень ФНО- α , интерлейкина (IL)-13, ТФР- β и муцин 5ас, образование гидропероксидов липидов и приток воспалительных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов). Помимо фиброза, рофлумиласт положительно влиял на гипертрофию правого желудочка и ремоделирование сосудов (легочных артерий). Позднее в той же группе также было продемонстрировано, что метаболом, связанный с легочным фиброзом, вызванным блеомицином у мышей, модулируется рофлумиластом. Уровень аминокислот (АА) глицина и пролина, участвующих в образовании / структуре коллагена, снижался под действием

рофлумиласта, тогда как уровень глутатиона в легких и тетрагидробиоптерина в плазме повышался, что указывало на изменение окислительного равновесия под действием рофлумиласта (Milara et al., 2015, PLoS One 10, e0133453). Еще один ингибитор ФДЭ4, циломиласт, продемонстрировал ингибирование фиброза легких на поздней стадии и тенденцию к снижению содержания коллагена у получавших блеомицин мышей, хотя эффекта в отношении экспрессии ТФР-β1 и тип коллагена (Col) 1A1 обнаружено не было (Udalov et al., 2010, BMC Pulm. Med. 10, 26).

Улучшение при фиброзе легких путем ингибирования ФДЭ4 блеомициновой моделью не ограничивалось. В мышинной модели фиброза легких, нацеленного на альвеолярные эпителиальные клетки II типа у трансгенных мышей, экспрессирующих рецептор дифтерийного токсина под контролем промотора поверхностно-активного белка С мышей, рофлумиласт снижал содержание гидроксипролина в легких и экспрессию мРНК ФНО-α, фибронектина (ФН) и ФРСТ (Sisson et al., 2018, Physiol. Rep. 6, e13753). Интересно, что рофлумиласт был активен как в профилактическом, так и в терапевтическом режиме, и в условиях последнего оказался терапевтически равносильным пирфенидону и нинтеданибу. Кроме того, в мышинной модели хронической реакции "трансплантат против хозяина" фиброз легких ослаблялся под действием перорального рофлумиласта (Kim et al., 2016, Exp. Nematol. 44, 332 - 341.e334). Рофлумиласт ингибировал фиброз, отложение коллагена, содержание гидроксипролина и ТФР-β1, клеточную инфильтрацию и экспрессию мРНК для IL-6 и IL-1β. Кроме того, в воспалительных клетках ЖБАЛ (макрофагах, лимфоцитах, нейтрофилах и лимфоцитах) рофлумиласт ингибировал экспрессию мРНК для IL-6, IL-1β и моноцитарного хемотактического белка-1. В модели туберкулеза кролика было продемонстрировано ингибирование повреждения легких и фиброза двумя ингибиторами ФДЭ4 от Celgene, CC-3052 (Subbian et al., 2011, Am. J. Pathol. 179, 289 - 301) и CC-11050 (Subbian et al., 2016, EBioMedicine 4, 104 - 114). Ингибирование ФДЭ4 улучшало антибиотикотерапию и фиброз легких, положительно влияя на отложение коллагена и экспрессию мРНК различных матриксных металлопротеиназ, включая металлопротеиназу 12.

Помимо легких, благоприятное влияние ингибирования ФДЭ4 на фиброз было продемонстрировано в нескольких других органах, включая кожу, печень,

почки и толстую кишку. Например, в разных доклинических мышинных моделях SSc фиброз кожи, вызываемый блеомицином или топоизомеразой I и хронической реакцией "трансплантат против хозяина", ингибировался ролипрамом и апремиластом (Maier et al., 2017, Ann. Rheum. Dis. 76, 1133 - 1141). Эта группа не обнаружила прямого ингибирующего воздействия ингибирования ФДЭ4 на высвобождение профиброзных цитокинов (IL-6, IL-13, ТФР-β1/β2) в фибробластах и макрофагах M2, выделенных из периферической крови пациентов с SSc, что может быть обусловлено недостатком экзогенного триггера цАМФ в применяемых экспериментальных условиях. В модели вызванной односторонней обструкцией мочеточника обструктивной нефропатии у мышей ролипрам продемонстрировал ингибирование интерстициального фиброза почек (Ding et al., 2017, Antioxid. Redox Signal. 29, 637 - 652). В первичных канальцевых эпителиальных клетках мыши *in vitro* ТФР-β обеспечивал повышающую регуляцию ФДЭ4А/В, а ролипрам ингибировал вызываемое ТФР-β повреждение, экспрессию ФН и дефицит митохондриального биогенеза. Рофлумиласт ингибировал вызываемый диэтилнитрозамином фиброз печени, отложение гидроксипролина и экспрессию ТФР-β1 у крыс (Essam et al., 2019, Life Sci. 222, 245 - 254). Подобным образом ролипрам ингибировал отложение коллагена, окрашивание α-гладкомышечным актином (α-SMA) и экспрессию мРНК, а также экспрессию мРНК ТФР-β1 и белка ФНО-α в модели вызываемого перевязкой желчного протока фиброз печени у крыс, с повышающей регуляцией ФДЭ4А, В и D (Gobejishvili 2019). В звездчатых клетках печени *in vitro* ролипрам ингибировал экспрессию мРНК α-ГМА и Col1A2 (Gobejishvili et al., 2013, J. Pharmacol. Exp. Ther. 347, 80 - 90). В отношении ткани толстой кишки ролипрам ингибировал коллаген и ТФР-β1 в модели вызываемого тринитробензолсульфоновой кислотой колита у крыс (Videla et al., 2006, J. Pharmacol. Exp. Ther. 316, 940 - 945), а апремиласт ингибировал фиброз в толстой кишке, отложение коллагена и экспрессию генов, связанных с фиброзом, в модели вызываемого декстраном сульфата натрия язвенного колита у мышей (Li et al., 2019, Br. J. Pharmacol. 176, 2209-2226). В мышинной модели истирания слепой кишки ролипрам ингибировал фиброзные реакции, указывая на то, что ингибирование ФДЭ4 обладает потенциалом для предотвращения послеоперационных внутрибрюшинных адгезий (Eser et al., 2012, Dis. Colon Rectum 55, 345 - 350). Предполагается, что адгезии возникают в

результате лапаротомии при нарушенном заживлении. В подтверждение этого предположения было продемонстрировано, что ролипрам активен в модели подкожного или внутрибрюшинного имплантата полиэфир-полиуретановой у мышей, ингибируя отложение коллагена и ТФР- β 1 внутри имплантата (Mendes et al., 2009, *Microvasc. Res.* 78, 265 - 271). Таким образом, в различных животных моделях было подтверждено благоприятное влияние селективного ингибирования ФДЭ4 на фиброз, наиболее широко в легких, но также и в нескольких других органах. Хотя специфическая(ие) мишень(и) ингибиторов ФДЭ4 при фиброзных заболеваниях по большей части неизвестны, хотелось бы предположить, что они действуют непрямо, через ингибирование провоспалительных клеток и медиаторов, и/или прямо путем ингибирования типичных эффекторных клеток (фибробластов, миофибробластов), опосредующих фиброз.

Прямая модуляция различных фибробластных функций ингибиторами ФДЭ4 было продемонстрировано в линиях фибробластных клеток человеческого происхождения. В публикации Kohyama et al. было продемонстрировано прямое влияние ингибиторов ФДЭ4 на фибробласты *in vitro* (Kohyama et al., 2004, *Clin. Immunol.* 111, 297 - 302). В человеческих эмбриональных фибробластах легких (HFL-1) ролипрам и циломиласт ингибировали вызываемый ФН хемотаксис и сокращение коллагеновых гелей. Ингибирование функции фибробластов простагландином E2 (PGE2) было сдвинуто влево в присутствии ингибиторов ФДЭ4, а ингибирование эндогенного PGE2 индометацином снижало их эффект (Kohyama et al., 2002, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 26, 694 - 701). Ингибирование функций линий фибробластных клеток HFL-1 циломиластом модулируется цитокинами, такими как IL-1 β (который обеспечивал повышающую регуляцию PGE2 и сдвигал кривую циломиласта влево) или IL-4 (который обеспечивал понижающую регуляцию PGE2 и сдвигал кривую циломиласта вправо). Ингибирование функций HFL-1 (стимулируемого ФН хемотаксиса и сокращения коллагенового геля) ролипрамом и рофлумиластом зависело от экспрессии циклооксигеназы-2 и последующего синтеза PGE2 (Kohyama et al., 2002, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 26, 694 - 701). Кроме того, стимулированное ТФР- β 1 высвобождение ФН подавлялось ингибиторами ФДЭ4 с параллельной стимуляцией высвобождения PGE2 механизм положительной обратной связи (Togo et al., 2009, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 296, L959 - L969.). В

другом штамме человеческих эмбриональных фибробластов легких (GM06114) N-оксид рофлумиласта, активный метаболит рофлумиласта, в присутствии PGE2 продемонстрировал ингибирование фактора межклеточной адгезии 1 и высвобождение эотаксина, стимулируемое ФНО- α , пролиферацию, стимулируемую основным фактором роста фибробластов (оФРФ) плюс IL-1 β , а также вызываемую ТФР- β 1 экспрессию α -ГМА, ФРСТ и мРНК ФН в присутствии IL-1 β (Sabatini et al., 2010, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 23, 283 - 291). Что важно, IL-1 β обеспечивал повышающую регуляцию активности ФДЭ4.

В нормальных фибробластах легких человека (NHLEF) влияние ингибиторов ФДЭ4 было описано в нескольких публикациях. Было продемонстрировано, что вызываемое ТФР- β преобразование фибробластов в миофибробласты, оцениваемое по α -ГМА экспрессии, ингибируется пикламиластом в присутствии PGE2 (Dunkern et al., 2007, *Eur. J. Pharmacol.* 572, 12 - 22). В последующих документах та же группа продемонстрировала ингибирование стимулируемой IL-1 β и оФРФ пролиферации фибробластов пикламиластом и важное значение циклооксигеназы-2 и PGE2 (Selige et al., 2010, *J. Cell. Physiol.* 223, 317 - 326). Путем применения специфичной к подтипу ФДЭ4 миРНК было продемонстрировано вовлечение ФДЭ4В и ФДЭ4А в этот ответ, а также вовлечение ФДЭ4В и ФДЭ4D в вызываемую ТФР- β экспрессию α -ГМА (Selige et al., 2011, *J. Cell. Physiol.* 226, 1970 - 1980). Важность триггера цАМФ для модуляции функций фибробластов путем ингибирования ФДЭ4 была подтверждена ингибированием рофлумиластом индуцируемой ТФР- β 1 мРНК ФРСТ и экспрессии белка α -ГМА и ФН в присутствии β 2-адренергического агониста длительного действия индакатерола (Tannheimer et al., 2012, *Respir. Res.* 13, 28). Кроме того, различные другие ответы NHLEF (синтез и пролиферация коллагена, образование активных форм кислорода и образование F2-изопропана, экспрессия НАДФН-оксидазы 4), стимулируемые блеомицином или 8-эпи-PGF2 α ингибировались N-оксидом рофлумиласта (Vecchio et al., 2013, *Mediators Inflamm.* 2013, 745984). В еще одной модели фибробластов легких человека (WI-38) вызываемую ТФР- β экспрессию мРНК коллагена α 1, ФРСТ и ФН в присутствии активатора аденилциклазы форсколина ингибировали рофлумиласт и другой ингибитор ФДЭ4 (соединение 1) (Sisson et al., 2018, *Physiol. Rep.* 6, e13753), а также двойной селективный ингибитор ФДЭ4/5 (соединение А) (Muraki et al., 2019, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 83, 1000 - 1010).

Таким образом, многие *in vitro* исследования показывают, что ингибиторы ФДЭ4 способны прямо ингибировать различные функции фибробластов, при которых эндогенный или экзогенный триггер цАМФ присутствует в тестовой системе. Хотя наличие агонистов цАМФ в искусственных условиях *in vitro* может быть ограничено, можно ожидать, что в болезненных (воспалительных, фиброзных) тканях возможно образование агонистов цАМФ, таких как PGE₂, аденозин, гистамин или адреналин. Значение ФДЭ4 в таких условиях еще более возрастает при повышающей регуляции активности ФДЭ4 под действием цитокинов, таких как IL-1 β .

Модуляцию еще одного интересного аспекта фиброза, эпителиально-мезенхимального перехода, рассматривали в стимулируемой ТФР- β 1 линии альвеолярных эпителиальных клеток человека A549 *in vitro*. ТФР- β 1 стимулировал повышающую регуляцию подтипов ФДЭ4 (ФДЭ4А и 4D), а ролипрам и миРНК ингибировали изменения эпителиально-мезенхимального перехода подобно экспрессии ФН и мРНК коллагена, но не мРНК α -ГМА (Kolosionek et al., 2009, Mol. Biol. Cell 20, 4751 - 4765).

1.2 Прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ПФ-ИЗЛ)

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) включают неоднородную группу легочных заболеваний, поражающих интерстиций, отличных от обструктивных болезней дыхательных путей, таких как астма или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Длительное ИЗЛ в некоторых случаях приводит к легочному фиброзу. Наиболее широко изученным ИЗЛ является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), который характеризуется прогрессирующим легочным фиброзом. К отличным от ИЛФ ИЗЛ относятся связанные с диффузной болезнью соединительной ткани ИЗЛ, такие как те, которые связаны с ревматоидным артритом и другими аутоиммунными заболеваниями, связанные с системным склерозом ИЗЛ (SSc-ИЗЛ) и полимиозит / дерматомиозит, а также ИЗЛ, связанные с хроническим саркоидозом, хроническим гиперчувствительным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, и связанные с воздействием вредных веществ заболевания, такие как асбестоз и силикоз (Cottin et al., . Eur. Respir. Rev. 28, 180100; Kolb, M., and Vasakova, M. (2019), Respir. Res. 20, 57).

До 40 % пациенты с этими ИЗЛ подвержены развитию прогрессирующего фиброзного фенотипа.

Прогрессирующие фиброзирующие ИЗЛ связаны с высокой смертностью, при средней оценочной выживаемости после диагностирования у пациентов с ИЛФ 2–5 лет (Raghu, G., Chen, S.Y., Yeh, W.S., Maroni, B., Li, Q., Lee, Y.C., and Collard, H.R. (2014). Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir. Med.* 2, 566 - 572). Прогрессирование фиброзирующего ИЗЛ отражается в разных параметрах, включая снижение легочной функции, снижение способности к перенесению физической нагрузки, ухудшение качества жизни, ухудшение кашля и одышки, острые приступы и увеличение морфологических аномалий (Cottin et al. *Eur. Respir. Rev.* 28, 180100, 2019; Kolb and Vasakova, 2019, *Respir. Res.* 20, 57). У пациентов с ИЛФ форсированная жизненная емкость (ФЖЕ) является надежным прогностическим фактором смертности, и острые приступы связаны с очень высокой смертностью. Хотя кортикостероиды и/или иммуносупрессивные лекарственные средства иногда применяют вне зарегистрированных показаний для лечения прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ, в настоящее время единственными утвержденными средствами лечения для замедления прогрессирования заболевания при ИЛФ являются нинтеданиб и пирфенидон (Richeldi et al., 2018, *Eur. Respir. Rev.* 27, 180074). Нинтеданиб был утвержден в США с 2014 г. (U.S. Food & Drug Administration, 2020, OFEV® (nintedanib)), а в Европе и Японии с 2015 г. (European Medicines Agency, 2021b, OFEV® (nintedanib)), тогда как пирфенидон был утвержден в Японии в 2008 г., в Европе в 2011 г. (European Medicines Agency, 2021a, Esbriet (pirfenidone)), и в США в 2014 г. (U.S. Food & Drug Administration, 2019, ESBRIET® (пирфенидон)). Трансплантация легких является единственным потенциальным радикальным лечением для ИЛФ, и медицинская потребность при ИЛФ и других прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ остается высокой.

Однако у пациентов с ИЛФ, имеющих от легкого до умеренного нарушения ФЖЕ (≥ 50 % согласно прогнозу), оба утвержденных на данное время лекарственных средства пирфенидон и нинтеданиб способны лишь снизить уменьшение ФЖЕ, что соответствует замедлению прогрессирования заболевания, но ни одно из них не способно остановить, реверсировать или

излечить симптомы ИЛФ (Tzouvelekis et al Ther. Clin. Risk Management 2015, 11, 359 - 370).

Несмотря на это, оба варианта лечения, либо с применением пирфенидона, либо с применением нинтеданиба, демонстрируют значительный благоприятный эффект в замедлении прогрессирования заболевания ИЛФ.

Наиболее выраженными побочными эффектами, связанными как с нинтеданибом, так и с пирфенидоном, являются поражения желудочно-кишечного тракта, в частности, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, снижение аппетита и снижение массы тела. В случае возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта принимаемые меры обычно состоят в прекращении лечения, снижении дозы или симптоматическом лечении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (см. Mazzei et al, Ther. Adv. Respir. Dis. 2015, Vol. 9 [3], pp. 121 - 129).

По причине этих “накопительных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта” как для пирфенидона, так и для нинтеданиба комбинированное лечение ИЛФ с применением комбинации пирфенидона и нинтеданиба применяют редко. Исследования продемонстрировали, что комбинированное лечение с применением пирфенидона и нинтеданиба ведет к увеличению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, к диарее, тошноте, рвоте и боли в верхней области живота (Vancheri et al., Nintedanib with Add-on pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Results of the INJOURNEY Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2017, Epub ahead of print).

Таким образом, ввиду того, что оба активных вещества, которые на данный момент утверждены для лечения ИЛФ, т. е., пирфенидон и нинтеданиб, при введении по отдельности не способны остановить или излечить ИЛФ, а лишь способны замедлить прогрессирование заболевания ИЛФ на определенный процент (Tzouvelekis et al Ther. Clin. Risk Management 2015, 11, 359 - 370), и ввиду того, что и нинтеданиб, и пирфенидон к тому же демонстрируют значительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые накапливаются при сочетании двух соединений, существует значительная медицинская потребность в улучшенных способах лечения ИЛФ/ПФ-ИЗЛ, в частности, в улучшенных способах лечения ИЛФ/ПФ-ИЗЛ, которые сочетают улучшенную терапевтическую эффективность (по сравнению со стандартным лечением) с приемлемой переносимостью / безопасностью, в

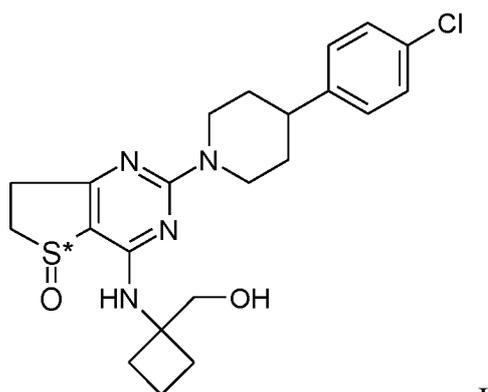
частности, в отношении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

1.3 Патентная литература

В дополнение к утвержденным ингибиторам ФДЭ4 – рофлумиласту и апремиласту – было опубликовано множество других патентных заявок, составленных для других ингибиторов ФДЭ4 с улучшенными свойствами:

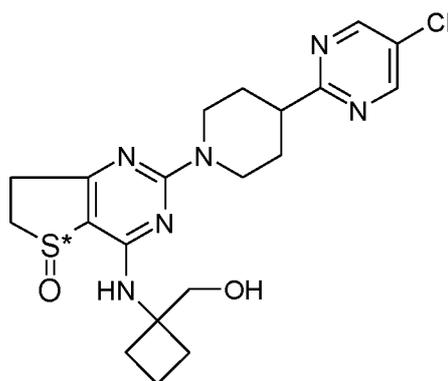
- Птерицинов в качестве ингибиторов ФДЭ4 – в документах WO 2006/056607, WO 2006/058869, WO 2006/058868 и WO 2006/058867.
- Пиперазино-дигидроотиенопиримидинов в качестве ингибиторов ФДЭ4 – в документах WO 2006/111549, WO 2007/118793 и WO 2009/050242.
- Пиперидино-дигидроотиенопиримидинов в качестве ингибиторов ФДЭ4 – в документах WO 2009/050248 и в WO 2013/026797.

Ингибиторы ФДЭ4 Формулы I



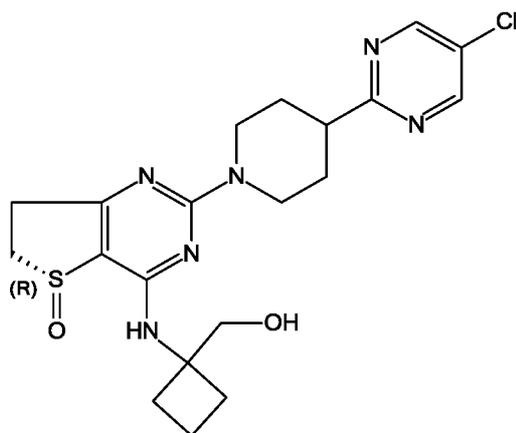
I

15 и Формулы II



II

и, в частности, Формулы III



III,

который является R-энантимером соединения Формулы II, были описаны в документе WO 2013/026797. Было продемонстрировано, что ингибиторы ФДЭ4 формул I, II и III предпочтительно ингибируют ФДЭ4 подтипа В.

В документе WO2019/081235 раскрывается комбинация нинтеданиба и ингибитора ФДЭ4 Формулы III, демонстрирующая в *in vitro* анализе с применением фибробластов легких человека синергетический сверхаддитивный эффект в отношении пролиферации фибробластов.

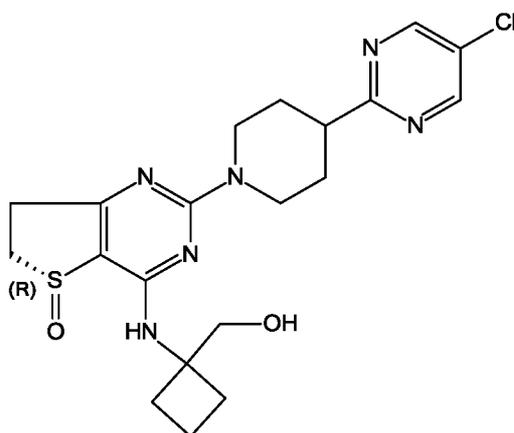
Таким образом, ни в документе WO 2013/026797, ни в документе WO 2019/081235 не раскрываются пероральные композиции и/или режимы дозирования ингибитора ФДЭ4 Формулы III, которые сочетают и превосходную терапевтическую эффективность (самостоятельно и в комбинации со стандартным лечением, которое является или лечением нинтеданибом, или лечением пирфенидоном), и приемлемый профиль переносимости / безопасности у пациентов с ПФ-ИЗЛ/ИЛФ, в частности, приемлемый профиль нежелательных явлений / побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Однако только пероральные композиции в дозах и режимах дозирования, которые сочетают удовлетворительную терапевтическую эффективность для лечения ПФ-ИЗЛ, предпочтительно ИЛФ, с одной стороны и приемлемую переносимость / безопасность с другой стороны, ведут к надлежащему соблюдению пациентом режима лечения и, таким образом, к успешной ПФ-ИЗЛ/ИЛФ-терапии для пациента.

Отсюда следует, что проблема изобретения состояла в том, чтобы обеспечить пероральную композицию, включающую подходящую дозу или

режим дозирования ингибитора ФДЭ4 Формулы III, которая бы сочетала удовлетворительную терапевтическую эффективность для лечения пациентов с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно пациентов с ИЛФ, с приемлемым профилем переносимости / безопасности, что в результате обеспечивало бы надлежащее соблюдение пациентом режима лечения.

Эта проблема изобретения была решена благодаря результатам клинического испытания для пациентов с ИЛФ (фазы II) в течение 12 недель с оценкой эффективности, безопасности и переносимости ингибитора ФДЭ4 Формулы III, отдельно или в комбинации со стандартом лечения ИЛФ (нинтеданибом или пирфенидоном), что в результате обеспечило новую фармацевтическую композицию для перорального введения, включающую ингибитор ФДЭ4 Формулы III



III,

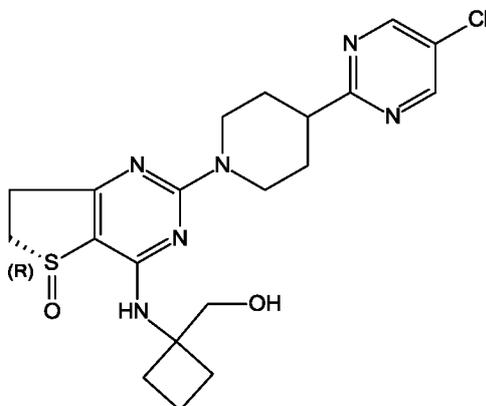
в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, для применения в лечении пациента с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно для применения в лечении пациента с ИЛФ, причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят два раза в день (b.i.d.) вышеупомянутому пациенту с ПФ-ИЗЛ или предпочтительно пациенту с ИЛФ.

В предпочтительном варианте осуществления ингибитор ФДЭ4 Формулы III вводят пациенту с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно пациенту с ИЛФ, в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день.

2. Описание изобретения

2.1 Подробное описание изобретения

В первом аспекте изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей ингибитор ФДЭ4В Формулы III



III

5

в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, для применения в лечении одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

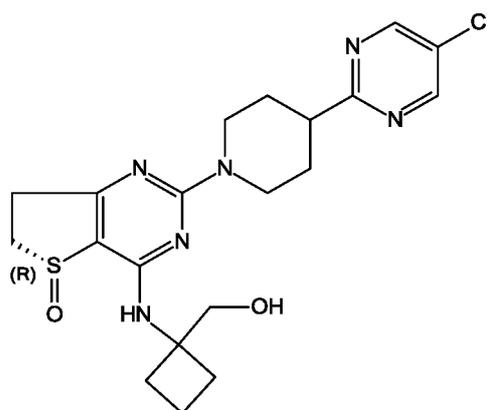
10 В предпочтительном варианте осуществления ингибитор ФДЭ4 Формулы III вводят пациенту с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно пациенту с ИЛФ, в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день.

15 В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции для перорального введения одним или несколькими прогрессирующими фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

20 В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции для перорального введения эта фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

В еще одном аспекте изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из

- ингибитора ФДЭ4В Формулы III



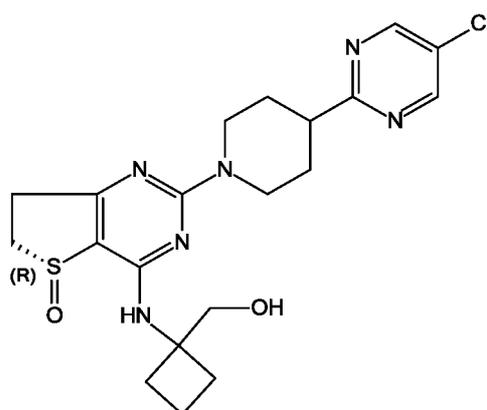
III,

в дозе, составляющей 9 мг, и,

- необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ для применения в лечении пациента, страдающего от одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), более предпочтительно пациента, страдающего от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из

- ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III,

в дозе, составляющей 18 мг, и,

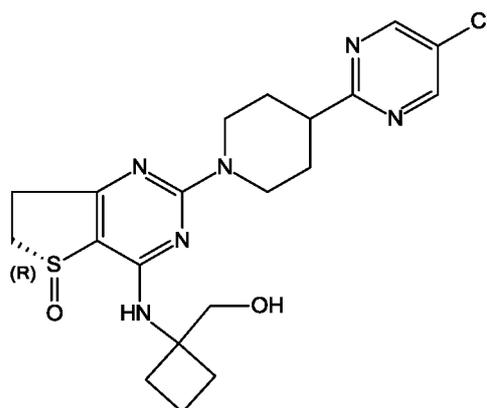
- необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

для применения в лечении одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), более предпочтительно для применения в лечении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

Таким образом, эти фармацевтические композиции для перорального введения, состоящие по существу из ингибитора ФДЭ4В Формулы III, в дозах, составляющих 18 мг или 9 мг, и, необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, которые предназначены для введения два раза в день, предпочтительно являются таблетками с пленочной оболочкой.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- ингибитор ФДЭ4В Формулы III как единственное активное вещество,



III,

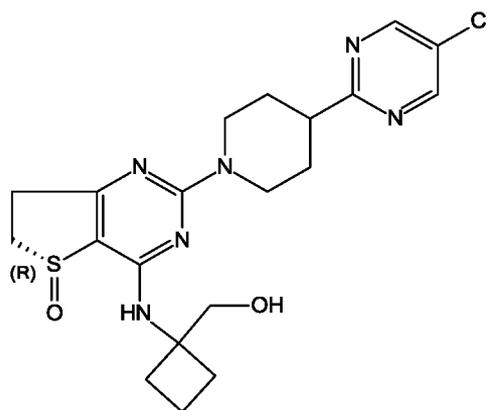
в дозе, составляющей 9 мг, и,

- необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

для применения в лечении пациента, страдающего от одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), более предпочтительно пациента, страдающего от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- ингибитор ФДЭ4В Формулы III как единственное активное вещество



III,

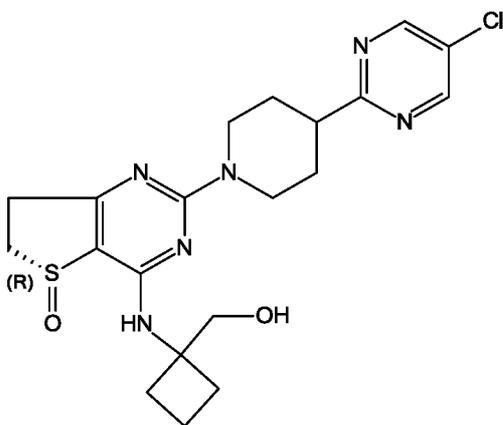
в дозе, составляющей 18 мг, и,

- обязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

5 для применения в лечении пациента, страдающего от одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), более предпочтительно пациента, страдающего от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят пациенту два раза в день.

10 Таким образом, эти фармацевтические композиции для перорального введения, включающие ингибитор ФДЭ4В Формулы III в вышеупомянутых дозах, составляющих 9 мг или 18 мг, как единственное активное вещество и, обязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, предпочтительно являются таблетками с
15 пленочной оболочкой.

Во втором аспекте изобретение касается применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III

для изготовления фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из 18 мг или 9 мг и, необязательно, одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем вышеупомянутая фармацевтическая композиция для перорального введения предназначена для введения вышеупомянутому пациенту два раза в день.

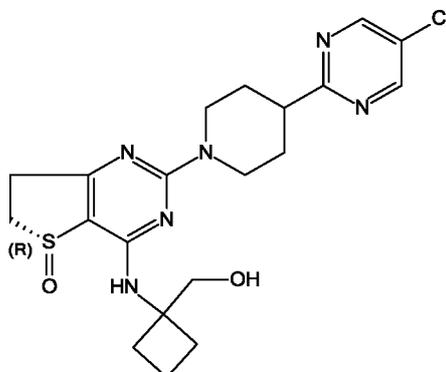
В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого применения ингибитор ФДЭ4В Формулы III вводят пациенту с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно пациенту с ИЛФ, в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III для изготовления фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из ингибитора ФДЭ4В Формулы III в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, и, необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, для лечения пациента, страдающего от ПФ-ИЗЛ, прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатическим фиброзом легких (ИЛФ).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III для изготовления фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из ингибитора ФДЭ4В Формулы III в дозе, составляющей 18 мг или 9 мг, и необязательно из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, для лечения пациента, страдающего от ПФ-ИЗЛ, фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

В третьем аспекте изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III

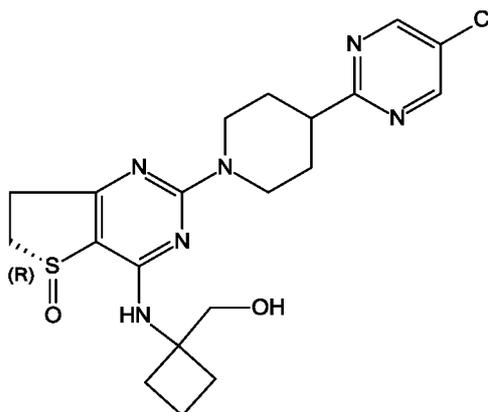


III,

- 5
- терапевтически эффективную дозу нинтеданиба и,
 - обязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ
- для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эту
- 10 фармацевтическую композицию для перорального введения вводят вышеупомянутому пациенту два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III

15

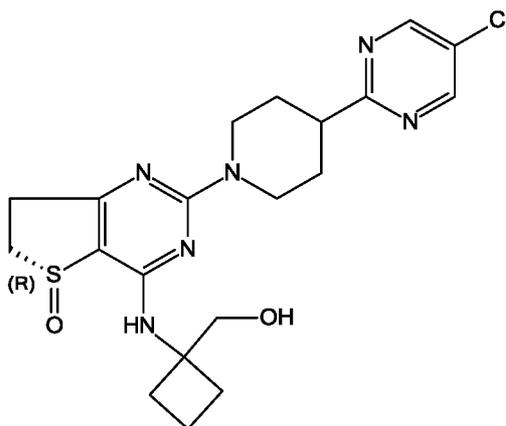
и

- 150 мг нинтеданиба и,
- обязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эту фармацевтическую композицию для перорального введения вводят вышеупомянутому пациенту два раза в день.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III

и

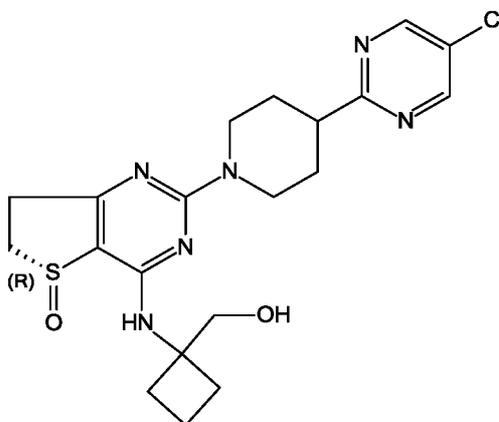
- 10
- 100 мг нинтеданиба и,
 - необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эту

15 фармацевтическую композицию для перорального введения вводят вышеупомянутому пациенту два раза в день.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутых фармацевтических композиций для перорального введения прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ПФ-ИЗЛ), которое
20 подлечит лечению, является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

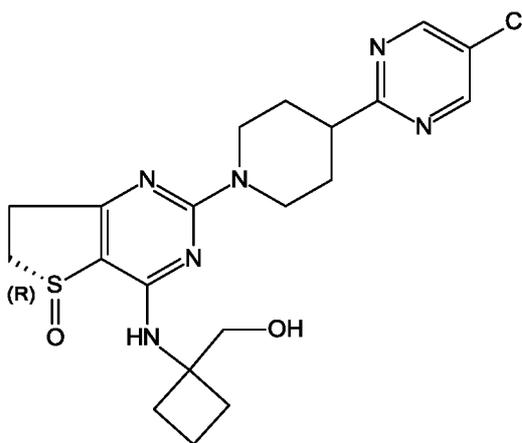
В четвертом аспекте изобретение касается применения ингибитора ФДЭ4В
 Формулы III



III

5 для изготовления перорального лекарственного средства, включающего 18 мг
 или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III, для лечения пациента, страдающего
 от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких
 (ПФ-ИЗЛ), в комбинации с отдельным пероральным лекарственным средством,
 включающим терапевтически эффективную дозу нинтеданиба (в качестве
 фонового лечения), в соответствии с чем вышеупомянутое пероральное
 10 лекарственное средство, включающее 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В
 Формулы III, вводят пациенту два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение касается
 применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III

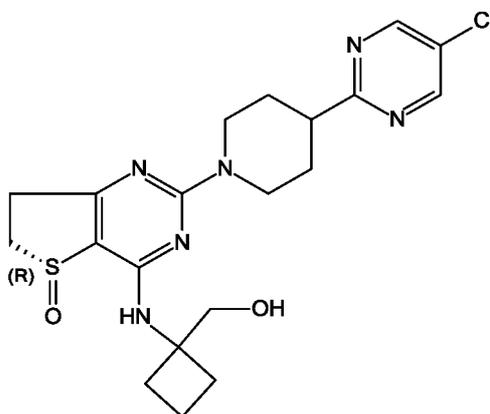


III

15 для изготовления перорального лекарственного средства, включающего 18 мг
 или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III, для лечения пациента, страдающего
 от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких
 (ПФ-ИЗЛ), в комбинации с отдельным пероральным лекарственным средством,

включающим 150 мг нинтеданиба (в качестве фонового лечения), в соответствии с чем вышеупомянутое пероральное лекарственное средство, включающее ингибитор ФДЭ4В Формулы III, вводят пациенту два раза в день.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение касается применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III



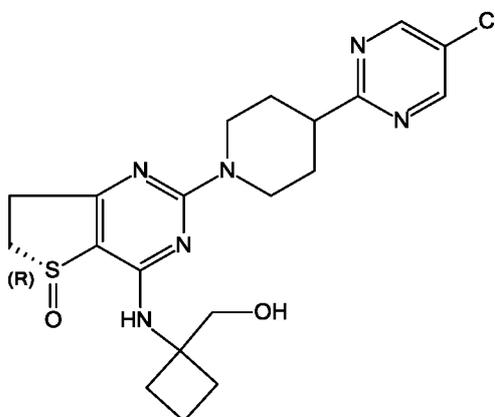
III

10 для изготовления перорального лекарственного средства, включающего 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III, для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), в комбинации с отдельным пероральным лекарственным средством, включающим 100 мг нинтеданиба (в качестве фонового лечения), в соответствии с чем вышеупомянутое пероральное лекарственное средство, включающее ингибитор ФДЭ4В Формулы III, вводят пациенту два раза в день.

15 В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутые пероральные лекарственные средства применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

В пятом аспекте изобретение касается фармацевтической композиции для перорального введения, включающей

- 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III,

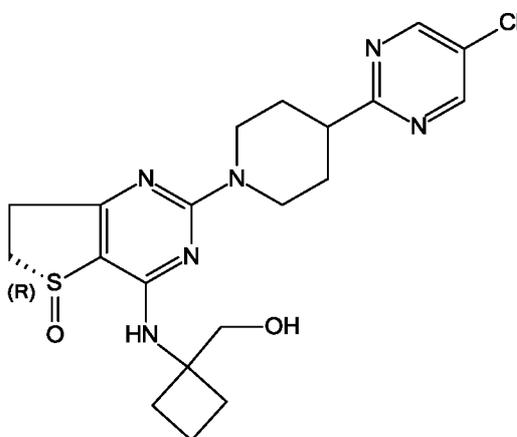
- 5
- терапевтически эффективное количество пирфенидона и,
 - необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ

для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эту

- 10
- фармацевтическую композицию для перорального введения вводят вышеупомянутому пациенту два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления, вышеупомянутую фармацевтическую композицию для перорального введения применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

- 15
- В шестом аспекте изобретение касается применения ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III

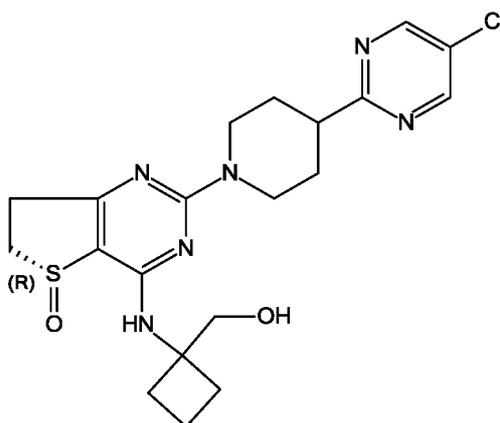
для изготовления перорального лекарственного средства, включающего 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III, для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), в комбинации с отдельным пероральным лекарственным средством, включающим терапевтически эффективную дозу пирфенидона (в качестве фонового лечения), в соответствии с чем вышеупомянутое пероральное лекарственное средство, включающее ингибитор ФДЭ4В Формулы III, вводят пациенту два раза в день.

Таким образом, прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (ПФ-ИЗЛ) предпочтительно является идиопатическим фиброзом легких (ИЛФ).

Таким образом, терапевтически эффективная доза пирфенидона в отдельном пероральном лекарственном средстве (в качестве фонового лечения) предпочтительно составляет суточную дозу от 801 мг до 2403 мг.

В седьмом аспекте изобретение касается комплекта для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), который включает:

- первую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, включающую 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III,

и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ,

и

- вторую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, включающую нинтеданиб в дозе, составляющей 100 мг или 150 мг,

и,

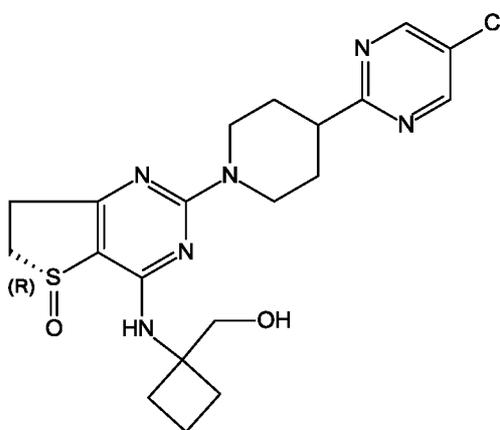
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, причем и первая, и вторая фармацевтические композиции предназначены для введения два раза в день.

5 В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутый комплект применяют для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого комплекта первая фармацевтическая композиция или лекарственная форма предназначена для введения одновременно, параллельно, последовательно, поочередно или по отдельности со второй фармацевтической композицией или лекарственной формой.

В восьмом аспекте изобретение касается комплекта для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), который включает:

- 15
- первую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, включающую 18 мг или 9 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III,

и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ,

20 и

- вторую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, включающую пирфенидон в терапевтически эффективной дозе,

и,

- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ,

25

причем первая фармацевтическая композиция или лекарственная форма предназначена для введения два раза в день.

В предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого комплекта комплект применяют для лечения пациентов, страдающих от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого комплекта первая фармацевтическая композиция или лекарственная форма предназначена для введения одновременно, параллельно, последовательно, поочередно или по отдельности со второй фармацевтической композицией или лекарственной формой.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого комплекта вторая фармацевтическая композиция или лекарственная форма включает пирфенидон в дозе, составляющей 267 мг, которую вводят три раза в день, или в дозе, составляющей 534 мг, которую вводят три раза в день, или в дозе, составляющей 801 мг, которую вводят три раза в день.

В другом предпочтительном варианте осуществления вышеупомянутого комплекта вторая фармацевтическая композиция или лекарственная форма включает пирфенидон в суточной дозе от 801 мг до 2403 мг.

2.2 Фигуры

Фигура 1 описывает скорректированное среднее (SE) для изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) относительно исходного уровня [мл] для “не-АФ-группы”. Для “не-АФ-группы” разница изменения ФЖЕ относительно исходного уровня между “группой комп. Форм III” (= “группой активного вещества”) и “плацебо-группой” после 12 недель лечения составляла 101,7 мл (MMRM).

Кривая с точками данных, показанными как закрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “комп. Форм. III” (то есть, “группу активного вещества”), а штриховая кривая с точками данных, показанными как незакрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “плацебо”.

Фигура 2 описывает скорректированное среднее (SE) для изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) относительно исходного уровня [мл] для полной “АФ-группа” (“группа нинтеданиба в качестве фонового антифиброзного лечения” + “группа пирфенидона в качестве фонового

антифиброзного лечения”). Для полной “АФ-группы” разница изменения ФЖЕ относительно исходного уровня между “группой комп. Форм. III” (= “группой активного вещества”) и “плацебо-группой” после 12 недель лечения составляла 80,4 мл (MMRM).

5 Кривая с точками данных, показанными как закрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “комп. Форм. III” (то есть, “группу активного вещества”), а штриховая кривая с точками данных, показанными как незакрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “плацебо”.

10 **Фигура 3** описывает скорректированное среднее (SE) для изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) относительно исходного уровня [мл] для части “АФ-группы”, которая получала нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения (“группы нинтеданиба в качестве фонового антифиброзного лечения”). Для части “АФ-группы”, которая получала
15 нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения, разница изменения ФЖЕ относительно исходного уровня между “группой комп. Форм. III” (= “группой активного вещества”) и “плацебо-группой” после 12 недель лечения составляла 105,43 мл (MMRM).

Кривая с точками данных, показанными как закрашенные треугольники,
20 представляет группу, которая получала “комп. Форм. III” (то есть, “группу активного вещества”), а штриховая кривая с точками данных, показанными как незакрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “плацебо”.

Фигура 4 описывает скорректированное среднее (SE) для изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) относительно исходного уровня [мл] для части “АФ-группы”, которая получала пирфенидон в качестве фонового антифиброзного лечения (“группы пирфенидона в качестве фонового антифиброзного лечения”). Для части “АФ-группы”, которая получала
25 пирфенидон в качестве фонового антифиброзного лечения, разница изменения ФЖЕ относительно исходного уровня между “группой комп. Форм. III” (= “группой активного вещества”) и “Плацебо-группой” после 12 недель лечения
30 составляла 61,30 мл (MMRM).

Кривая с точками данных, показанными как закрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “комп. Форм. III” (то есть, “группой

активного вещества”), а штриховая кривая с точками данных, показанными как незакрашенные треугольники, представляет группу, которая получала “плацебо”.

Фигура 5 описывает скорректированное среднее (SE) для изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) относительно исходного уровня [мл] для “объединенного АФ-фона” (= “не-АФ-группа” + полная “АФ-группа”). Для “объединенного АФ-фона” разница изменения ФЖЕ относительно исходного уровня между “группой комп. Форм. III” (= “группой активного вещества”) и “плацебо-группой” после 12 недель лечения составляла 88,38 мл (MMRM).

Кривая с точками данных, показанными как закрашенные круги, представляет группу, которая получала “комп. Форм. III” (то есть, “группу активного вещества”), а штриховая кривая с точками данных, показанными как незакрашенные круги, представляет группу, которая получала “плацебо”.

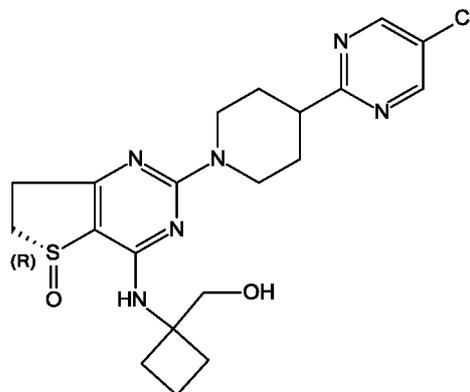
Фигура 6 описывает скорректированное среднее (SE) изменения форсированной жизненной емкости (ФЖЕ) [мл] относительно исходного уровня на 12-й неделе (MMRM) для полной “АФ-группы” (= “антифиброзная терапия”), для “не-АФ-группы” (= “без антифиброзной терапии”) и для “объединенного АФ-фона” (= “все пациенты”).

3. Клиническое испытание

3.1 Подробное описание клинического испытания

Исследование было открыто для взрослых пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), возраст которых на момент набора составлял не менее 40 лет. Людям, принимавшим стандартные лекарственные препараты от ИЛФ, включая антифиброзные препараты, было позволено продолжать их прием в течение всего исследования.

Цель исследования состояла в том, чтобы выяснить, способен ли ингибитор ФДЭ4 Формулы III



III,

замедлить ухудшение функции легких. Участники проходили исследование в течение приблизительно 4 месяцев. За это время они посещали исследовательский центр приблизительно 7 раз. Вначале она посещали исследовательский центр раз в 2 недели. После 1 месяца лечения они посещали исследовательский центр раз в 4 недели.

Участников случайно разделяли на 2 группы (“группу активного вещества” и “плацебо-группу”). Одну таблетку, включающую 12 мг соединения Формулы III, и одну таблетку, включающую 6 мг соединения Формулы III („таблетки активных веществ“, составляющие общую единичную дозу 18 мг, см. Таблицу 1), перорально вводили пациентам первой группы два раза в день (b.i.d.). Одну 12 мг таблетку плацебо и одну 6 мг таблетку плацебо (ни одна не содержала активного ингредиента, см. Таблицу 1) перорально вводили пациентам второй группы два раза в день (b.i.d.). Таблетки плацебо выглядели как таблетки активного ингредиента (= соединение Формулы III).

Таблица 1: Состав “таблеток активных веществ” и “таблеток плацебо”, вводимых в клиническом испытании (одна 12 мг и одна 6 мг таблетка “таблеток активных веществ” или “таблеток плацебо” при каждом введении, введение два раза в день)

Ингредиенты	Плацебо 6 мг таблетка (мг/таблетку)	Плацебо 12 мг таблетка (мг/таблетку)	Комп. Форм. III 6 мг таблетка (мг/таблетку)	Комп. Форм. III 12 мг таблетка (мг/таблетку)	Функция	Ссылка на стандарты
Комп. Форм. III	-	-	6,00	12,00	Активный ингредиент	Стандарт компании
Маннит	103,53	216,58				
Моногидрат лактозы	-	-	138,72	277,44	Наполнитель	Евр. фарм., НФ

Ингредиенты	Плацебо 6 мг таблетка (мг/ таблетку)	Плацебо 12 мг таблетка (мг/ таблетку)	Комп. Форм. III 6 мг таблетка (мг/ таблетку)	Комп. Форм. III 12 мг таблетка (мг/ таблетку)	Функция	Ссылка на стандарты
Целлюлоза, микрористаллич.	67,425	141,05	50,25	100,50	Наполнитель	Евр. фарм., НФ
Кроскармеллоза натрия	-	-	4,02	8,04	Разрыхлитель	Евр. фарм., НФ
Стеарат магния	3,045	6,37	2,01	4,02	Лубрикант	Евр. фарм., НФ
Промеж. итог (ядро таблетки)	174,00	364,00	201,00	402,00		
Смесь для пленочн. покрытия, красная	5,00	10,00	5,00	10,00	Пленкообраз.	
Вода, очищенная (удаляется в процессе обработки)	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Растворитель	Евр. фарм., Фарм. США
Всего (таблетка с пленочной оболочкой)	179,00	374,00	206,00	412,00		

“Группу активного вещества” и “плацебо-группу”, в свою очередь, разделяли на две разных группы с учетом фонового медикаментозного лечения: “АФ-группу” (“группа антифиброзного фонового медикаментозного лечения”) и “не-АФ-группу” (“группа, не получавшая антифиброзного фонового медикаментозного лечения”). Пациенты, входящие в “не-АФ-группу”, не получали антифиброзного фонового медикаментозного лечения нинтеданибом или пирфенидоном (в утвержденных дозах и режимах дозирования) во время испытания (то есть, любой из ингибиторов ФДЭ4В Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, b.i.d (= два раза в день) или плацебо b.i.d (= два раза в день) вводили по отдельности), а пациенты, входившие в “АФ-группу”, во время испытания получали антифиброзное фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба или пирфенидона (то есть, ингибитора ФДЭ4В Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, b.i.d (= два раза в день) или плацебо b.i.d (= два раза в день), которое вводили в комбинации с нинтеданибом или с пирфенидоном. Комбинация нинтеданиба и пирфенидон в качестве фонового медикаментозного лечения в “АФ-группе” не допускалась.

Участники проходили тесты на функцию легких во время визитов в ходе исследования (“форсированная жизненная емкость (ФЖЕ)”). Результаты тестов на изменение функции легких сравнивали между „группой активного вещества“ и „плацебо-группой“ (как в пределах “АФ-группы”, так и в пределах “не-АФ-

группы”). Врачи также регулярно проверяли общее состояние здоровья участников.

Для исследования было набрано 147 пациентов с ИЛФ согласно следующим критериям включения:

- 5 • Пациенты в возрасте ≥ 40 лет при подписании информированного согласия.
- Диагноз: ИЛФ в соответствии с Руководством ATS/ERS/JRS/ALAT от 2018 г., подтвержденный исследователем на основе изображения грудной клетки, полученного с применением компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) в пределах 12 месяцев от Визита 1 и, при наличии,

10

и

Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) или возможный КТВР-паттерн ОИП, соответствующий клиническому диагнозу ИЛФ, который подтвержден осмотром в центре перед Визитом 2*,

- 15 • если обнаружение ИЛФ при помощи КТВР может быть подтверждено локально биопсией (исторической)

- Стабильность в течение по меньшей мере 8 недель перед Визитом 1.
- Пациенты:

- 20 – не должны подвергаться терапии с применением нинтеданиба или пирфенидона в течение по меньшей мере 8 недель перед Визитом 1 (комбинация нинтеданиба и пирфенидона не допускается)

или

- 25 – должны проходить стабильную* терапию с применением нинтеданиба или пирфенидона в течение по меньшей мере 8 недель перед Визитом 1 с планируемым стабильным пребыванием на этой фоновой терапии после рандомизации

[*стабильная терапия определяется как отдельно и в целом переносимый режим с применением пирфенидона или нинтеданиба (комбинация нинтеданиба и пирфенидона не допускается)]

- 30 • Форсированная жизненная емкость (ФЖЕ) ≥ 45 % от прогнозируемой нормы при Визите 1

- Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) (с поправкой на гемоглобин [Hb] [Визит 1]) от $\geq 25\%$ до $< 80\%$ от прогнозируемой нормы при Визите 1.
- Подписанное и датированное письменное информированное согласие в соответствии с ICH-GCP и местным законодательством перед зачислением в состав участников испытания.

Для участвующих пациентов с ИЛФ применялись следующие критерии исключения:

- Соответствующая обструкция дыхательных путей (до ингаляции бронхолитика объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) / форсированная жизненная емкость (ФЖЕ) $< 0,7$) при Визите 1.
- По мнению Исследователя, другие клинически значимые легочные отклонения.
- Обострение ИЛФ в пределах 4-х месяцев до отбора и/или в течение периода отбора (определяется исследователем).
- Инфекция нижних дыхательных путей, требующая приема антибиотиков, в пределах 4 недель перед визитом 1 и/или в течение периода отбора.
- Радикальная операция (радикальная согласно оценке исследователя), выполненная в пределах 3 месяцев перед Визитом 1 или планируемая в течение периода испытания (пребывание в списке на трансплантацию допускается).
- Любое задокументированное активное или подозреваемое злокачественное новообразование или анамнез злокачественного новообразования в пределах 5 лет перед Визитом 1, за исключением подвергнутой надлежащему лечению базальноклеточной карциномы кожи, "наблюдаемого" рака предстательной железы или *in situ* карциномы шейки матки.
- Признаки активной инфекции (хронической или острой) согласно данным клинического осмотра или лабораторным данным при Визите 1 или при Визите 2.
- Любое суицидальное поведение за прошедшие 2 года (т. е., фактическая попытка, прерванная попытка, неудавшаяся попытка или подготовительные действия или поведение).

	АФ-группа						Не-АФ-группа					
	Плацебо		Комп. Форм. III		Всего		Плацебо		Комп. Форм. III		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Отказ со стороны пациента	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,1	1	1,4
Другое	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,1	1	1,4

В Таблице 3 показано, что время с момента диагностирования ИЛФ было более длительным в “АФ-группе” (4,33 года.) по сравнению “не-АФ-группой” (2,54 года) и было сбалансированным между группами плацебо-контроля и активного вещества.

Таблица 3: Демографические данные подвергнутых лечению пациентов:

Время с момента диагностирования

	АФ-группа						Не-АФ-группа					
	Плацебо		Комп. Форм. III		Всего		Плацебо		Комп. Форм. III		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Время с момента первого диагностирования (лет)												
N	25		49		74		25		48		73	
Среднее (годы)	3,9		4,55		4,33		2,24		2,70		2,54	
Время с момента диагностирования (лет)												
< 1 года	4	16,0	8	16,3	12	16,2	8	32,0	14	29,2	22	30,1
от 1 до <3 лет	8	32,0	14	28,6	22	29,7	11	44,0	18	37,5	29	39,7
от 3 до 5 лет	5	20,0	9	18,4	14	18,9	4	16,0	6	12,5	10	13,7
>5 лет	8	32,0	18	36,7	26	35,1	2	8,0	10	20,8	12	16,4

В Таблице 4 показано, что пациенты с ИЛФ в “АФ-группе” принимали больше нинтеданиба в качестве фонового медикаментозного лечения по сравнению с пирфенидоном (в “группе активного вещества” 53,1 % нинтеданиба и 46,9 % пирфенидона, в “плацебо-группе” 68 % нинтеданиба и 32 % пирфенидона). Кроме того, в Таблице 4 показано, что среди ИЛФ-пациентов из “АФ-группы” время, прошедшее с момента диагностирования ИЛФ, было более длительным (4,6 года для “группы активного вещества” и 3,9 года для “плацебо-группы”) по сравнению с пациентами “не-АФ-группы” (2,7 года для “группы активного вещества” и 2,2 года для “плацебо-группы”).

Таблица 4: Характеризация пациентов в качестве подвергнутых лечению в разных группах

	АФ-группа		Не-АФ-группа		Все пациенты	
	Комп. Форм. III (n=49)	Плацебо (n=25)	Комп. Форм. III (n=48)	Плацебо (n=25)	Комп. Форм. III (n=97)	Плацебо (n=50)
Время с момента диагностирования, лет, среднее (SD)	4,6 (3,7)	3,9 (3,3)	2,7 (2,4)	2,2 (2,6)	3,6 (3,2)	3,1 (3,0)

	АФ-группа		Не-АФ-группа		Все пациенты	
	Комп. Форм. III (n=49)	Плацебо (n=25)	Комп. Форм. III (n=48)	Плацебо (n=25)	Комп. Форм. III (n=97)	Плацебо (n=50)
Антифиброзное фоновое медикаментозное лечение, n (%)						
нинтеданиб	26 (53,1)	17 (68,0)	0	0	26 (26,8)	17 (34,0)
пирфенидон	23 (46,9)	8 (32,0)	0	0	23 (23,7)	8 (16,0)
ФЖЕ, мл, средняя (SD)	2876 (753)	2690 (890)	2783 (835)	2865 (1015)	2830 (792)	2777 (949)
ФЖЕ, % прогноз., средн. (SD)	75,8 (17,9)	71,7 (12,3)	80,4 (16,0)	82,1 (17,7)	78,1 (17,1)	76,9 (16,0)
Dlco, % прогноз., средн. (SD)	49,0 (18,3)	46,5 (16,2)	52,0 (16,7)	48,3 (12,1)	50,5 (17,5)	47,4 (14,2)

3.2.2 Результаты, касающиеся эффективности ингибитора ФДЭ4

Формулы III

3.2.2.1 Результаты для “не-АФ-группы”

5 **Оценочное скорректированное среднее (модель смешанных эффектов для многократных измерений, MMRM):**

Пациенты с ИЛФ “не-АФ-группы” получали либо таблетки, содержащие 18 мг соединения Формулы III два раза в день (= “группа активного вещества”), либо таблетки плацебо без активного ингредиента два раза в день (таким образом, “таблетки плацебо” в отношении внешнего вида, запаха, вкуса и т. п. были неотличимы от “таблеток активного вещества”, которые содержали 18 мг соединения Формулы III). Пациенты “не-АФ-группы” не получали стандартного фонового медикаментозного лечения от ИЛФ во время 12-недельного периода исследования (что означает отсутствие фонового медикаментозного лечения нинтеданибом и отсутствие фонового медикаментозного лечения пирфенидоном). Каждый из исследуемых пациентов выполнял тесты на функцию легких с равными интервалами при каждом визите исследования. По результатам этих тестов на функцию легких определяли изменение ФЖЕ относительно исходного уровня (в мл) для разных моментов времени в исследовании (см. Фигуру 1). Данные пациентов по результатам тестов на функцию легких в разные моменты времени в пределах 12-недельного периода исследования анализировали при помощи модели смешанных эффектов для многократных измерений (MMRM). MMRM является общепринятым способом анализа данных длительного наблюдения, позволяющим использовать набор

многократных измерений для пациента в процессе оценки (Fitzmaurice et al., “Longitudinal Data Analysis, Chapman & Hall/CRC, New York (2009)).

Изменение ФЖЕ относительно исходного уровня от начала исследования до 12-й недели составляло – 95,62 мл для “плацебо-группы” и + 6,10 мл для “группы активного вещества”, что в результате разницу в изменении ФЖЕ относительно исходного уровня от начала исследования до 12-й недели между “группой активного вещества” и “плацебо-группой” 101,72 мл (см. Таблицу 5, Фигуру 1 и Фигуру 6). Если в “плацебо-группе” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня значительно снизилось в течение 12-недельного периода исследования (что означает прогрессирование заболевания ИЛФ главным образом у этих не подвергнутых лечению пациентов), в “группе активного вещества” (которая получала ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день) изменение ФЖЕ относительно исходного уровня оставалось стабильным или даже слегка возросло в течение того же 12-недельного периода исследования (см. Фигуру 1 и Фигуру 6). Таким образом, ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день демонстрирует впечатляющую терапевтическую эффективность у ИЛФ-пациентов в течение 12-недельного периода лечения без стандартного фонового медикаментозного лечения с применением нинтеданиба или пирфенидона.

Таблица 5: Скорректированное среднее (SE) для изменения ФЖЕ относительно исходного уровня (мл) за 12 недель (MMRM) для “не-АФ-группы”

	Исх. уровень (1)			Изменение относительно исх. уровня к 12-й неделе				Сравнение с плацебо			
	N	Средн.	SD	Скор. среднее [2]	SE	95 % доверит. интервал		Скор. среднее [2]	SE	95 % доверит. интервал	
						нижн.	верхн.			нижн.	верхн.
ФЖЕ [мл]											
Плацебо	25	2864,92	1015,10	-95,62	30,75	-157,13	-34,10				
Комп. Форм. III	47	2766,51	836,26	6,10	22,90	-39,67	51,88	101,72	38,35	25,02	178,41

3.2.2.2 Результаты для “АФ-группы”

Оценочное скорректированное среднее (MMRM):

Пациенты с ИЛФ из “АФ-группы” получали либо таблетки, содержащие 18 мг соединения Формулы III два раза в день (=“группа активного вещества”), либо таблетки плацебо подобного вида без активного ингредиента два раза в день (= “плацебо-группа”). Кроме того, пациенты “АФ-группы” получали

стандартное фоновое медикаментозное лечение от ИЛФ во время 12-недельного периода исследования (что означает фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба в дозе / режиме дозирования, как было утверждено, или фоновое медикаментозное лечение с применением пирфенидона в дозе /
5 режиме дозирования, как было утверждено,, комбинация нинтеданиба и пирфенидона в качестве фонового медикаментозного лечения при этом не допускалась). Каждый из исследуемых пациентов выполнял тесты на функцию легких с равными интервалами при каждом визите исследования. По результатам этих тестов на функцию легких определяли изменение ФЖЕ
10 относительно исходного уровня (в мл) для разных моментов времени в исследовании (см. Фигуру 2). Данные пациентов по результатам тестов на функцию легких в разные моменты времени в пределах 12-недельного периода исследования анализировали при помощи модели смешанных эффектов для многократных измерений (MMRM).

15 Изменение ФЖЕ относительно исходного уровня от начала исследования до 12-й недели составляло – 77,7 мл для “плацебо-группы” и + 2,72 мл для “группы активного вещества” (см. Таблицу 6, Фигуру 2 и Фигуру 6), что в результате разницу в изменении ФЖЕ относительно исходного уровня от начала исследования до 12-й недели между “группой активного вещества” и “плацебо-
20 группой” 80,42 мл. Если в “плацебо-группе” (“плацебо-группе” “АФ-группы”, получавшей только антифиброзное фоновое медикаментозное лечение, то есть, только нинтеданиб или пирфенидон) изменение ФЖЕ относительно исходного уровня в течение 12-недельного периода исследования снижалось (что означает прогрессирование заболевания ИЛФ у этих пациентов, получавших только
25 антифиброзное фоновое медикаментозное лечение), в “группе активного вещества” (которая получала ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день в комбинации с антифиброзным фоновым медикаментозным лечением с применением нинтеданиба или пирфенидона) изменение ФЖЕ относительно исходного уровня оставалось стабильным или
30 даже слегка возросло в течение того же 12-недельного периода исследования (см. Фигуру 2 и Фигуру 6). Следовательно, ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день в комбинации с антифиброзным фоновым медикаментозным лечением (с применением нинтеданиба или пирфенидона) демонстрирует впечатляющее улучшение терапевтической эффективности у

ИЛФ-пациентов в течение 12-недельного периода лечения по сравнению с терапевтическим эффектом у ИЛФ-пациентов, которые были подвергнутые такому же антифиброзному фоновому медикаментозному лечению отдельно.

Это изменение ФЖЕ относительно исходного уровня к 12-й неделе в сравнении между “группой активного вещества” и “плацебо-группой”, составляющее 80,42 мл для “АФ-группы”, является меньшим, чем 101,72 мл для “не-АФ-группы”. Однако это объяснимо, поскольку в “АФ-группе” антифиброзное фоновое медикаментозное лечение нинтеданибом или пирфенидоном также отвечает за определенный терапевтический основной эффект.

Таблица 6: Скорректированное среднее (SE) для изменения ФЖЕ относительно исходного уровня (мл) на 12-й неделе (MMRM) для “АФ-группы”

	Исходный уровень (1)			Изменение относительно исх. уровня к 12-й неделе				Сравнение с плацебо			
	N	Средн.	SD	Скор. среднее [2]	SE	95 % доверит. интервал		Скор. среднее [2]	SE	95 % доверит. интервал	
						нижн.	верхн.			нижн.	верхн.
ФЖЕ [мл]											
Для плацебо	25	2690,00	889,99	<u>-77,70</u>	23,60	-124,87	-30,53				
Для комп. Форм. III	48	2865,29	757,31	<u>2,72</u>	18,13	-33,46	38,89	<u>80,42</u>	29,82	20,85	139,99

Однако при анализе результатов “АФ-группы” отдельно по типу антифиброзного фоновое медикаментозного лечения, которое получал пациент (то есть, с разделением “группы фоновое медикаментозного лечения с применением нинтеданиба” и “группы фоновое медикаментозного лечения с применением пирфенидона” в пределах “АФ-группы”), тенденцию к повышению терапевтической эффективности в комбинации с 18 мг ингибитора ФДЭ4 Формулы III, который вводили два раза в день, наблюдали для группы, которая получала нинтеданиб в качестве фоновое медикаментозного лечения, по сравнению с группой, которая получала пирфенидон в качестве фоновое медикаментозного лечения.

Эта тенденция следует из сводных данных, представленных в Таблице 7: в данном случае для группы, которая получала нинтеданиб в качестве фоновое медикаментозного лечения, скорректированную среднюю разницу между изменениями относительно исходного уровня до 12-й недели между “группой

активного вещества” и “плацебо-группой” **105,43** мл вычисляли на основе данных испытания, тогда как для группы, которая получала пирфенидон в качестве фонового медикаментозного лечения скорректированную среднюю разницу между изменениями относительно исходного уровня до 12-й недели между “группой активного вещества” и “плацебо-группой”, составлявшую всего **61,30** мл, вычисляли на основе данных испытания (см. Таблицу 7).

Если не проводить различие между нинтеданибом или пирфенидоном в качестве фонового медикаментозного лечения, определяли скорректированную среднюю разницу между изменениями относительно исходного уровня до 12-й недели между “группой активного вещества” и “плацебо-группой” **80,42** мл (см. Таблицу 6 в сравнении) – значение, находящееся более или менее посередине.

Ход развития для изменения ФЖЕ относительно исходного уровня в течение 12 недель лечения выводят с Фигуры 3 для “группы нинтеданиба в качестве фонового медикаментозного лечения” и с Фигуры 4 для “группы пирфенидона в качестве фонового медикаментозного лечения”.

Таблица 7: Скорректированное среднее (SE) для изменения ФЖЕ относительно исходного уровня (мл) через 12 недель (MMRM) для “АФ-группы” / различие между фоновым медикаментозным лечением с применением нинтеданиба и фоновым медикаментозным лечением с применением пирфенидона

		Исходный уровень		12-я неделя		Изменение относительно исходного уровня к 12-й неделе				Сравнение с плацебо			
		N	Средн. ФЖЕ (мл)	SD	Средн. ФЖЕ (мл)	SD	Скор. средн.	SE	95 % Доверит. интервал		Р-ца скор. средн.	SE	95 % Доверит. интервал
								нижн.	верхн.			нижн.	верхн.
Нинтеданиб													
Плацебо	17	2488,71	825,70	2418,47	803,13	-82,01	30,03	-142,81	-21,22	105,43	40,33	23,88	186,97
Комп. Форм. III	25	2881,36	728,54	2787,37	716,21	23,41	26,17	-29,42	76,24				
Пирфенидон													
Плацебо	8	3117,75	921,85	3034,88	924,25	-80,06	38,59	-160,42	0,30	61,30	45,49	-33,38	155,99
Комп. форм. III	23	2847,83	803,50	2879,35	756,15	-18,76	23,86	-68,29	30,77				

Следовательно, данные клинического испытания указывают, что комбинация 18 мг ингибитора ФДЭ4 Формулы III, который вводят два раза в день, и нинтеданиба (в утвержденных дозах и режимах дозирования) способна проявлять даже лучшую терапевтическую эффективность по сравнению с

комбинацией 18 мг ингибитора ФДЭ4 Формулы III, который вводят два раза в день, и пирфенидона (в утвержденных дозах и режимах дозирования).

3.2.2.3 Результаты для “объединенной фоновой терапии” (“не-АФ-группа” + “АФ-группа”)

5 Оценочное скорректированное среднее (MMRM):

Комбинированные результаты для “не-АФ-группы” и “АФ-группы” вели к результатам, показанным на Фигуре 5 или Фигуре 6, или согласно сводке в Таблице 8.

10 Если в “плацебо-группе” (которая получала или не получала антифиброзное фоновое медикаментозное лечение, в зависимости от того, был ли пациент в “не-АФ-группе” или в “АФ-группе”) изменение ФЖЕ относительно исходного уровня неуклонно снижалось в течение 12-недельного периода исследования, в “группе активного вещества” (которая получала ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день, отдельно или в 15 комбинации с антифиброзным фоновым медикаментозным лечением с применением нинтеданиба или пирфенидона, в зависимости от того, был ли пациент в “не-АФ-группе” или в “АФ-группе”) изменение ФЖЕ относительно исходного уровня оставалось стабильным или даже слегка возросло в течение того же 12-недельного периода исследования (см. Фигуру 5 и Фигуру 6).

20 Изменение ФЖЕ относительно исходного уровня к 12-й неделе для “группы активного вещества” составляло -4,59 мл, а для “плацебо-группы” составляло -83,79 мл, если учитывать все результаты (то есть, результаты для “не-АФ-группы” + “АФ-группы”). Изменение ФЖЕ относительно исходного уровня к 12-й неделе в сравнении между “группой активного вещества” и “плацебо-группой” 25 вычисляли как 88,38 мл, если учитывать все результаты (то есть, результаты для “Не-АФ-группы” + “АФ-группы”).

Таблица 8: Скорректированное среднее (SE) для изменения ФЖЕ относительно исходного уровня (мл) на 12-й неделе (MMRM) для “объединенной фоновой терапии” (“не-АФ-группы” + “АФ-группы”)

	Исходный уровень (1)			Изменение относительно исх. уровня к 12-й неделе				Сравнение с плацебо			
	N	Средн.	SD	Скор. средн. [2]	SE	95 % доверит. интервал		Скор. средн. [2]	SE	95 % доверит. интервал	
ФЖЕ [мл]						нижн.	верхн.			нижн.	верхн.
Плацебо	50	2777,46	948,93	-83,79	19,20	-121,78	-45,80				
Комп. Форм. III	95	2816,42	794,64	4,59	14,53	-24,14	33,32	88,38	24,08	40,74	136,02

3.2.3 Результаты, касающиеся безопасности / переносимости

ингибитора ФДЭ4 Формулы III

В „группе активного вещества“ 67 % пациентов испытывали нежелательные явления (НЯ): 64,6 % в „не-АФ-группе“ и 73,5 % в „АФ-группе“. В „плацебо-группе“ 60 % пациентов испытывали НЯ: 52 % в „не-АФ-группе“ и 68 % в „АФ-группе“ (см. Таблицу 9). Во всех исследуемых группах лишь 8,8 % пациентов испытывали НЯ, ведущие к прекращению приема испытываемого препарата, 7,5 % пациентов испытывали серьезные нежелательные явления (см. Таблицу 10), и 2 пациента (то есть, 1,4 %) из всех пациентов испытывали НЯ, в результате приведшие к смерти (оба в „группе активного вещества“, один из-за пневмонии, связанной с Ковид-19, и один из-а неподтвержденного случая васкулита).

Таблица 9: Общая сводка нежелательных явлений во время

клинического испытания

Количество пациентов с	Плацебо			Соединение Формулы III			Всего N=147, n(%)
	Не-АФ N=25, n(%)	АФ N=25, n(%)	Всего N=50, n(%)	Не-АФ N=48, n(%)	АФ N=49, n(%)	Всего N=97, n(%)	
Любое НЯ	13 (52,0)	17 (68,0)	30 (60,0)	31 (64,6)	36 (73,5)	67 (69,1)	97 (66,0)
НЯ, ведущее к прекращению приема испытываемого препарата	-	-	-	3 (6,3)	10 (20,4)	13 (13,4)	13 (8,8)
Тяжелое НЯ	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)	2 (4,2)	2 (4,1)	4 (4,1)	6 (4,1)
Серьезное НЯ	5 (20,0)	-	5 (10,0)	3 (6,3)	3 (6,1)	6 (6,2)	11 (7,5)
НЯ, приведшее к смерти	-	-	-	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)	2 (1,4)

15

Таблица 10: Общая сводка серьезных нежелательных явлений во время

клинического испытания

Количество пациентов с	Плацебо			Соединение Формулы III		
	Не-АФ N=25, n(%)	АФ N=25, n(%)	Всего N=50, n(%)	Не-АФ N=48, n(%)	АФ N=49, n(%)	Всего N=97, n(%)
Пациенты с ≥ 1 СНЯ	5 (20,0)	-	5 (10,0)	3 (6,3)	3 (6,1)	6 (6,2)
Нарушения общего характера и реакции в месте введения	-	-	-	-	2 (4,1)	2 (2,1)
Ухудшенное состояние	-	-	-	-	[1 (2,1)]*	2 (2,1)
Инфекционные и паразитарные заболевания	2 (8,0)	-	2 (4,0)	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Связанная с Ковид-19 пневмония	-	-	-	1 (2,1)*	-	1 (1,0)
Уросепсис	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Раневая инфекция	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
ХОБЛ	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Одышка	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	1 (2,0)	1 (1,0)

Парез периферического нерва	-	-	-	-	1 (2,0)	1 (1,0)
Преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Нарушения со стороны сердца	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Застойная сердечная недостаточность	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Метаболическая декомпенсация диабета	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Легочные новообразования	-	-	-	1 (2,1)	-	1 (1,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Экфолиативный дерматит	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	-	-
Нарушения со стороны сосудов	-	-	-	-	1 (2,0)	1 (1,0)
Васкулит	-	-	-	-	1 (2,0)*	1 (1,0)

* Смертельные случаи выделены жирным шрифтом

Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями (НЯ) были желудочно-кишечные нарушения, из которых диарея была наиболее частым НЯ (у более чем 10 % из всех пациентов наблюдалась диарея (см. Таблицу 11)).

В обеих группах, и „АФ-группе“, и „не-АФ-группе“, для соответствующих „групп активного вещества“ (причем соединение Формулы III вводили либо в комбинации с антифиброзным фоновым медикаментозным лечением, либо отдельно) наблюдали повышенную частоту нежелательного явления диареи по сравнению с соответствующими „плацебо-группами“. Трое пациентов из „группы активного вещества“ прекратили лечение из-за НЯ диареи, все из которых были мужчинами в возрасте ≥ 65 лет из „АФ-группы“, получавшими фоновое лечение с применением нинтеданиба.

В „не-АФ-группе“ диарея отмечалась приблизительно в два раза чаще для „группы активного вещества“ (16,7 %), чем для соответствующей „плацебо-группы“ (8 %) (см. Таблицу 11). В „АФ-группе“ диарея также отмечалась приблизительно в два раза чаще для „группы активного вещества“ (30,6 %), чем для соответствующей „плацебо-группы“ (16,0 %) (см. Таблицу 11).

Однако общий уровень отмечаемых случаев диареи в „АФ-группе“ также возрос по сравнению с „не-АФ-группой“ (см. Таблицу 11; в „плацебо-группе“ 16 % диареи в „АФ-группе“ по сравнению с 8 % диареи в „не-АФ-группе“; в „группе комп. Форм. III“ 30,6 % диареи в „АФ-группе“ по сравнению с 16,7 % диареи в „не-АФ-группе“).

Следовательно, ингибитор ФДЭ4 Формулы III, который вводили два раза в день в дозе, составляющей 18 мг, видимо, приводит к повышению частоты

случаев НЯ диареи, однако и антифиброзное фоновое медикаментозное лечение, в частности, фоновое медикаментозное лечение нинтеданиб, видимо, в значительной мере содействует повышению частоты отмечаемых случаев диареи в „АФ-группе“ (по сравнению с „не-АФ-группой“).

5 Тем не менее, все случаи отмечаемой диареи в „АФ-группе“ и в „не-АФ-группе“ не относились к серьезным нежелательным явлениям (см. Таблицу 10).

10 Большинство отмечаемых явлений диареи были легкими за исключением двух умеренных случаев диареи (2,1 %) и одного тяжелого случая диареи (1,0 %), все из которых случались у мужчин и в „группе активного вещества“ „АФ-группы“ при фоновой терапии с применением нинтеданиба. Дополнительно один тяжелый случай диареи был отмечен у 64-летней женщины в „плацебо-группе“ „АФ-группы“ при фоновой терапии с применением нинтеданиба.

15 В целом наиболее часто отмечаемым НЯ, ведущим к прекращению, была диарея (n=4), причем все эти случаи отмечались в „АФ-группе“ при фоновом медикаментозном лечении с применением нинтеданиба.

Ни в одном из отмечаемых случаев диареи во всех экспериментальных группах не наблюдалось случаев обезвоживания, связанных с диареей.

Во всех экспериментальных группах не было отмечено ни одного случая гипокалиемии.

20 Помимо желудочно-кишечных нарушений (в частности, диареи), отмечали лишь отдельные нежелательные явления по всем экспериментальным группам (в „АФ-группе“ и в „не-АФ-группе“, в „группах активного вещества“ и в „плацебо-группах“) без какого-либо конкретного паттерна (см. Таблицу 11).

25 Таблица 11: Часто отмечаемые нежелательные явления (НЯ) во время клинического испытания

	Плацебо			Соединение Формулы III		
	Не-АФ N=25, n(%)	АФ N=25, n(%)	Всего N=50, n(%)	Не-АФ N=48, n(%)	АФ N=49, n(%)	Всего N=97, n(%)
Желудочно-кишечные нарушения	4 (16,0)	8 (32,0)	12 (24,0)	13 (27,1)	18 (36,7)	31 (32,0)
<u>Диарея</u>	2 (8,0)	4 (16,0)	6 (12,0)	8 (16,7)	15 (30,6)	23 (23,7)
Метеоризм	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)	3 (6,3)	2 (4,1)	5 (5,2)
Одышка	-	1 (4,0)	1 (2,0)	3 (6,3)	2 (4,1)	5 (5,2)
Тошнота	2 (8,0)	-	2 (4,0)	2 (4,2)	1 (2,0)	3 (3,1)
Рвота	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,1)	2 (4,1)	3 (3,1)
Запор	-	2 (8,0)	2 (4,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Боль в животе	-	1 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2 (8,0)	4 (16,0)	6 (12,0)	8 (16,7)	6 (12,2)	14 (14,4)
Кашель	1 (4,0)	2 (8,0)	3 (6,0)	3 (6,3)	4 (8,2)	7 (7,2)

Одышка	-	-	-	3 (6,3)	-	3 (3,1)
Ринорея	-	1 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Нарушения со стороны нервной системы	2 (8,0)	3 (12,0)	5 (10,0)	4 (8,3)	9 (18,4)	13 (13,4)
Головная боль	-	1 (4,0)	1 (2,0)	3 (6,3)	3 (6,1)	6 (6,2)
Головокружение	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Инфекционные и паразитарные заболевания	3 (12,0)	2 (8,0)	5 (10,0)	7 (14,6)	7 (14,3)	14 (14,4)
Назофарингит	-	-	-	-	4 (8,2)	4 (4,1)
Бронхит	1 (4,0)	-	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Нарушения общего характера и реакции в месте введения	4 (16,0)	4 (16,0)	8 (16,0)	9 (18,8)	7 (14,3)	16 (16,5)
Астения	-	-	-	3 (6,3)	1 (2,0)	4 (4,1)
Утомляемость	1 (4,0)	3 (12,0)	4 (8,0)	2 (4,2)	1 (2,0)	3 (3,1)
Периферический отек	1 (4,0)	1 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Ухудшенное состояние	1 (4,0)	-	1 (2,0)	-	2 (4,1)	2 (2,1)
Лихорадка	-	-	-	1 (2,1)	1 (2,0)	2 (2,1)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	2 (8,0)	-	2 (4,0)	1 (2,1)	3 (6,1)	4 (4,1)
Снижение аппетита	-	-	-	1 (2,1)	2 (4,1)	3 (3,1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (8,0)	5 (20,0)	7 (14,0)	5 (10,4)	10 (20,4)	15 (15,5)
Снижение массы тела	-	-	-	2 (4,2)	1 (2,0)	3 (3,1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	4 (16,0)	2 (8,0)	6 (12,0)	2 (4,2)	3 (6,1)	5 (5,2)
Артралгия	-	1 (4,0)	1 (2,0)	-	2 (4,1)	2 (2,1)

3.2.3.2 Результаты, касающиеся безопасности / переносимости ингибитора ФДЭ4 Формулы III в пределах “АФ-группы” (с разделением по типам фоновой антифиброзной терапии)

- 5 Если сравнивать результаты, касающиеся частоты НЯ „желудочно-кишечные нарушения“, в частности, касающиеся частоты НЯ „диарея“, для полной „АФ-группы“ (как показано в Таблице 11) с одной стороны и для части „АФ-группы“, которая получала нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения („группы фонового медикаментозного лечения с применением нинтеданиба“) и части „АФ-группы“, которая получала пирфенидон в качестве фонового антифиброзного лечения („группы фонового медикаментозного лечения с применением пирфенидона“) с другой стороны (как показано в Таблице 14), становится очевидным, что „группа фонового медикаментозного лечения с применением пирфенидона“ четко демонстрирует
- 10 меньшую частоту НЯ „желудочно-кишечные нарушения“:
- в группе „Комп. Форм. III“ для полной „АФ-группы“ **36,7 %** пациентов испытывали желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 11)
 - в группе „Комп. Форм. III“ для „подгруппы фонового медикаментозного лечения с применением нинтеданиба“ **46,2 %** пациентов испытывали
- 15 желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 14),
- 20

и

в группе „Комп. Форм. III“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением пирфенидона“ лишь **26,1 %** пациентов испытывали желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 14)

5 Сравнимые результаты обнаруживаются и для соответствующих „плацебо-групп“ „АФ-группы“:

- в „плацебо-группе“ для полной „АФ-группы“ **32,0 %** пациентов испытывали желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 11)
- в „плацебо-группе“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба“ **41,2 %** пациентов испытывали желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 14),

10

и

в „плацебо-группе“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением пирфенидона“ лишь **12,5 %** пациентов испытывали желудочно-кишечное нарушение (см. Таблицу 14).

15 Точно такая же тенденция наблюдается, если проанализировать ситуацию для НЯ „диарея“

для „группы комп. Форм. III“:

- в „группе комп. Форм. III“ для полной „АФ-группы“ **30,6 %** пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 11)
- в „группе комп. Форм. III“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба“ **46,2 %** пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 14),

20

и

25 в „группе комп. Форм. III“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением пирфенидона“ лишь **13,0 %** пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 14)

и для соответствующей „плацебо-группы“:

- в „плацебо-группе“ для полной „АФ-группы“ **16,0 %** пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 11)
- в „плацебо-группе“ для „подгруппы фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба“ **23,5 %** пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 14),

30

и

в „плацебо-группе“ для „подгруппы фонового медикаментозного лечения с применением пирфенидона“ 0 % пациентов жаловались на диарею (см. Таблицу 14).

Эта тенденция к снижению НЯ желудочно-кишечных нарушений, в частности, НЯ диареи в случае применения пирфенидона в качестве фонового антифиброзного лечения (по сравнению с нинтеданибом в качестве фонового антифиброзного лечения) также подтверждается в Таблице 15, в которой показаны частота / процент нежелательных явлений, ведущих к прекращению испытания препарата. Из Таблицы 15 явствует, что в пределах „АФ-группы“ в „группе активного вещества“ („соединение Формулы III“) комбинация 18 мг два раза в день соединения Формулы III с нинтеданибом в качестве фонового медикаментозного лечения ведет к

- 4 (15,4 %) случаям прекращения экспериментального лечения из-за НЯ желудочно-кишечных нарушений
- и
- 3 (11,5 %) случаям прекращения экспериментального лечения из-за НЯ диареи,

тогда как комбинация 18 мг два раза в день соединения Формулы III с пирфенидоном в качестве фонового медикаментозного лечения вообще не ведет к прекращению экспериментального лечения (см. Таблицу 15). Во всех экспериментальных группах, в которых применяли пирфенидон в качестве фонового медикаментозного лечения (то есть, в соответствующей „группе активного вещества“ и „плацебо-группе“) не было зафиксировано ни единого случая прекращения экспериментального лечения из-за какого-либо желудочно-кишечного НЯ (см. Таблицу 15). Таким образом, комбинированное лечение с применением 18 мг два раза в день соединения Формулы III и пирфенидона (в утвержденных дозах) в качестве фонового лечения может быть связано со снижением частоты и уменьшением тяжести НЯ желудочно-кишечных нарушений, в частности, снижением частоты и уменьшением тяжести НЯ диареи, по сравнению с комбинированным лечением с применением 18 мг два раза в день соединения Формулы III и нинтеданиба (в утвержденных дозах) в качестве фонового лечения.

Таблица 12: Сводка нежелательных явлений в пределах „АФ-группы“ с фоновым медикаментозным лечением с применением нинтеданиба:

„АФ-группа“: Антифиброзное фоновое медикаментозное лечение с применением нинтеданиба	Плацебо		Комп. Форм. III	
	N	%	N	%
Количество пациентов	17	100,0	26	100,0
Пациенты с любым НЯ	13	76,5	21	80,8
Пациенты с тяжелыми НЯ	1	5,9	1	3,8
Пациенты с определяемым исследователем связанным с препаратом НЯ	4	23,5	12	46,2
Пациенты с НЯ, ведущим к прекращению приема испытываемого препарата	0	0	7	26,9
Пациенты с предварительно определенным НЯ особого значения	0	0	0	0
Пациенты с серьезным НЯ	0	0	1	3,8
Приведшим к смерти	0	0	0	0
Непосредственно угрожающим жизни	0	0	0	0
Устойчивой или значительной инвалидности	0	0	0	0
Требует длительной госпитализации	0	0	1	3,8
Врожденная аномалия / порок развития	0	0	0	0
Другие сравнимые медицинские критерии	0	0	0	0
Пациенты с другими значительными НЯ	0	0	7	26,9

Таблица 13: Сводка нежелательных явлений в пределах „АФ-группа“ с

5 фоновым медикаментозным лечением с применением пирфенидона:

„АФ-группа“: антифиброзное фоновое медикаментозное лечение с применением пирфенидона	Плацебо		Комп. Форм. III	
	N	%	N	%
Количество пациентов	8	100,0	23	100,0
Пациенты с любыми НЯ	4	50,0	15	65,2
Пациенты с тяжелыми НЯ	0	0	1	4,3
Пациенты с определяемым исследователем связанным с препаратом НЯ	1	12,5	6	26,1
Пациенты с НЯ, ведущим к прекращению приема испытываемого препарата	0	0	3	13,0
Пациенты с предварительно определенным НЯ особого значения	0	0	1	4,3
Пациенты с серьезным НЯ	0	0	2	8,7
Приведшим к смерти	0	0	1	4,3
Непосредственно угрожающим жизни	0	0	0	0
Устойчивой или значительной инвалидностью	0	0	0	0
Требует длительной госпитализации	0	0	2	8,7
Врожденная аномалия / порок развития	0	0	0	0
Другие сравнимые медицинские критерии	0	0	0	0
Пациенты с другими значительными НЯ	0	0	1	4,3

Таблица 14: Часто отмечаемые нежелательные явления (НЯ) во время

клинического испытания

	Плацебо				Соединение Формулы III			
	He-AF N=25, n(%)	AF Нинтед. N=17, n(%)	AF Пирф. N=8, n(%)	Всего N=50, n(%)	He-AF N=48, n(%)	AF Нинтед. N=26, n(%)	AF Пирф. N=15, n(%)	Всего N=97 N(%)
Желудочно-кишечные нарушения	4 (16,0)	7 (41,2)	1 (12,5)	12 (24,0)	13 (27,1)	12 (46,2)	6 (26,1)	31(32,0)
Диарея	2(8,0)	4 (23,5)	-	6 (12,0)	8 (16,7)	12 (46,2)	3 (13,0)	23 (23,7)
Метеоризм	1 (4,0)	1 (5,9)	-	2 (4,0)	3 (6,3)	1 (3,8)	1 (4,3)	5 (5,2)
Одышка	-	1 (5,9)	-	1 (2,0)	3 (6,3)	1 (3,8)	1 (4,3)	5 (5,2)
Тошнота	2 (8,0)	-	-	2 (4,0)	2 (4,2)	-	1 (4,3)	3 (3,1)
Рвота	1 (4,0)	1 (5,9)	-	2 (4,0)	1 (2,1)	1 (3,8)	1 (4,3)	3 (3,1)
Запор	-	1 (5,9)	1 (12,5)	2 (4,0)	1 (2,1)	-	1 (4,3)	2 (3,1)
Боль в животе	-	-	1 (12,5)	1 (2,0)	1 (2,1)	-	1 (4,3)	2 (2,1)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2 (8,0)	3 (17,6)	1 (12,5)	6 (12,0)	8 (16,7)	3 (11,5)	3 (13,0)	14 (14,4)
Кашель	1 (4,0)	1 (5,9)	1 (12,5)	3 (6,0)	3 (6,3)	2 (7,7)	2 (8,7)	7 (7,2)
Одышка	-	-	-	-	3 (6,3)	-	-	3 (3,1)
Ринорея	-	1 (5,9)	-	1 (2,0)	1 (2,1)	-	1 (4,3)	2 (2,1)
Нарушения со стороны нервной системы	2 (8,0)	3 (17,6)	-	5 (10,0)	4 (8,3)	4 (15,4)	5 (21,7)	13 (13,4)
Головная боль	-	1 (5,9)	-	1 (2,0)	3 (6,3)	2 (7,7)	1 (4,3)	6 (6,2)
Головокружение	1 (4,0)	1 (5,9)	-	2 (4,0)	1 (2,1)	-	1 (4,3)	2 (2,1)

	Плацебо				Соединение Формулы III			
	He-AF N=25, n(%)	AF Нинтед. N=17, n(%)	AF Пирф. N=8, n(%)	Всего N=50, n(%)	He-AF N=48, n(%)	AF Нинтед. N=26, n(%)	AF Пирф. N=15, n(%)	Всего N=97 N(%)
Инфекционные и паразитарные заболевания	3 (12,0)	1 (5,9)	1 (12,5)	5 (10,0)	7 (14,6)	6 (23,1)	1 (4,3)	14 (14,4)
Назофарингит	-	-	-	-	-	4 (15,4)	-	4 (4,1)
Бронхит	1 (4,0)	-	-	1 (2,0)	1 (2,1)	1 (3,8)	-	2 (2,1)
Нарушения общего характера и реакции в месте введения	4 (16,0)	3 (17,6)	1 (12,5)	8 (16,0)	9 (18,8)	5 (19,2)	2 (8,7)	16 (16,5)
Астения	-	-	-	-	3 (6,3)	-	1 (4,3)	4 (4,1)
Утомляемость	1 (4,0)	1 (11,8)	1 (12,5)	4 (8,0)	2 (4,2)	1 (3,8)	1 (4,3)	3 (3,1)
Периферический отек	1 (4,0)	1 (5,9)	-	2 (4,0)	1 (2,1)	1 (3,8)	-	2 (2,1)
Ухудшенное состояние	1 (4,0)	-	-	1 (2,0)	-	1 (3,8)	1 (4,3)	2 (2,1)
Лихорадка	-	-	-	-	1 (2,1)	1 (2,1)	-	2 (2,1)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	2 (8,0)	-	-	2 (4,0)	1 (2,1)	3 (11,5)	-	4 (4,1)
Снижение аппетита	-	-	-	-	1 (2,1)	2 (7,7)	-	3 (3,1)
Лабораторные и инструментальные данные	2 (8,0)	3 (17,6)	2 (25,0)	7 (14,0)	5 (10,4)	7 (26,9)	3 (13,0)	15 (15,5)
Снижение массы тела	-	-	-	-	2 (4,2)	1 (3,8)	-	3 (3,1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	4 (16,0)	1 (5,9)	1 (12,5)	6 (12,0)	2 (4,2)	2 (7,7)	1 (4,3)	5 (5,2)
Артралгия	-	1 (5,9)	-	1 (2,0)	-	2 (7,7)	-	2 (2,1)

Таблица 15: Желудочно-кишечные нарушения, ведущие к прекращению экспериментального лечения

	Плацебо				Соединение Формулы III			
	Не-АФ	АФ Нинтед.	АФ Пирф.	Всего	Не-АФ	АФ Нинтед.	АФ Пирф.	Всего
	N=25, n(%)	N=17, n(%)	N=8, n(%)	N=50, n(%)	N=48, n(%)	N=26, n(%)	N=15, n(%)	N=97 N(%)
Желудочно-кишечные нарушения	-	-	-	-	1 (2,1)	4 (15,4)	-	5 (5,2)
Диарея	-	-	-	-	-	3 (11,5)	-	3 (3,1)
Одышка	-	-	-	-	-	1 (3,8)	-	1 (1,0)
Рвота					1 (2,1)	-	-	1 (1,0)

4. Заключение

5 Результаты “не-АФ-группы” клинического испытания подтверждают гипотезу о том, что ингибитор ФДЭ4 Формулы III, вводимый два раза в день (b.i.d.) в дозе, составляющей 18 мг, без антифиброзного фонового медикаментозного лечения существенно замедляет снижение ФЖЕ у ИЛФ-
10 пациентов в течение периода лечения 12 недель (“Не-АФ-группа”: для группы “комп. Форм. III (= активное вещество)” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет + 6,1 мл; для соответствующей “плацебо-группы” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет -95,6 мл; (см. Таблицу 5, Фигуру 1)).

15 Для “не-АФ-группы” это ведет к скорректированной средней разнице между изменениями ФЖЕ относительно исходного уровня к 12-й неделе между “группой активного вещества” и “плацебо-группой” 101,72 мл, что подтверждает гипотезу о том, что ингибитор ФДЭ4 Формулы III, вводимый в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день пациентам с ПФ-ИЗЛ/ИЛФ без
20 антифиброзного фонового лечения демонстрирует высокую терапевтическую эффективность для лечения пациентов с ПФ-ИЗЛ, предпочтительно пациентов с ИЛФ (см. Таблицу 5, Фигуру 1).

С другой стороны только 1 пациент (2,1 %) из “группы активного вещества” по сравнению с отсутствием пациентов (0 %) в “плацебо-группе” “не-АФ-группы”, испытывал желудочно-кишечное нарушение, приведшее к
25 прекращению испытания (см. Таблицу 15).

Результаты этой части “АФ-группы, которая получала нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения” подтверждают гипотезу о том, что введение ингибитора ФДЭ4 Формулы III два раза в день (b.i.d.) в дозе, составляющей 18 мг, в комбинации с нинтеданибом в качестве антифиброзного

фонового лечения существенно замедляет снижение ФЖЕ у ИЛФ-пациентов в течение периода лечения 12 недель по сравнению с лечением с применением только нинтеданиба (“АФ-группа с применением нинтеданиба в качестве фонового медикаментозного лечения”: для “группы комп. Форм. III (= активное
5 вещество)” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет + 23,41 мл; для соответствующей “плацебо-группы” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет -82,01 мл (см. Таблицу 7, Фигуру 3)).

Это ведет к скорректированной средней разнице между изменениями ФЖЕ
10 относительно исходного уровня к 12-й неделе между “группа активного вещества” и “плацебо-группой” 105,43 мл для “АФ-группы, которая получала нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения” (см. Таблицу 7, Фигуру 3).

Это подтверждает гипотезу о том, что введение комбинации 18 мг
15 ингибитора ФДЭ4 Формулы III два раза в день и нинтеданиба (в утвержденных дозах и режимах дозирования) способно обеспечивать чрезвычайно высокую терапевтическую эффективность.

С другой стороны, 4 пациента (15,4 %) из “группы активного вещества”, по сравнению с отсутствием пациентов (0 %) в “плацебо-группе” “АФ-группы с
20 применением нинтеданиба в качестве фонового антифиброзного лечения”, испытывали желудочно-кишечное нарушение в качестве НЯ, приведшего к прекращению экспериментального лечения; 3 из этих 4-х пациентов жаловались на НЯ диарею, приведшую к прекращению экспериментального лечения (см. Таблицу 15).

Результаты „АФ-группы, которая получала пирфенидон в качестве
25 фонового антифиброзного лечения“, подтверждают гипотезу о том, что введение 18 мг ингибитора ФДЭ4 Формулы III два раза в день (b.i.d.) в комбинации с пирфенидоном в качестве фонового антифиброзного лечения существенно замедляет снижение ФЖЕ у ИЛФ-пациентов в течение периода лечения 12
30 недель по сравнению с лечением с применением только пирфенидона (“АФ-группой с применением пирфенидона в качестве фонового медикаментозного лечения”: для “группы комп. Форм. III (= активное вещество)” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет – 18,67 мл; для

соответствующей “плацебо-группы” изменение ФЖЕ относительно исходного уровня после 12 недель составляет -80,06 мл (см. Таблицу 7, Фигуру 4)).

5 Это ведет к скорректированной средней разнице между изменениями ФЖЕ относительно исходного уровня к 12-й неделе между “группой активного вещества” и “плацебо-группой” 61,30 мл для “АФ-группы, которая получала пирфенидон в качестве фонового антифиброзного лечения” (см. Таблицу 7, Фигуру 4).

10 С другой стороны, ни один пациент из “группы активного вещества” и “плацебо-группы” в пределах “АФ-группы с применением пирфенидона в качестве фонового антифиброзного лечения” не испытывал желудочно-кишечного нарушения, приводящего к прекращению испытания (см. Таблицу 15).

15 В то же время, введение 18 мг ингибитора ФДЭ4 Формулы III два раза в день (b.i.d.) повышало частоту нежелательного явления “желудочно-кишечные нарушения”, в частности, частоту НЯ “диарея” во всех экспериментальных группах (в “не-АФ-группе” и в “АФ-группе”).

20 Однако в пределах “АФ-группы” частота и тяжесть отмечаемых нежелательных явлений желудочно-кишечных нарушений, в частности, частота и тяжесть отмечаемых нежелательных явлений диареи, сильно зависели от типа применяемого антифиброзного фонового медикаментозного лечения. У ИЛФ-пациентов, которые получали пирфенидон в качестве фонового антифиброзного лечения, нежелательные явления желудочно-кишечных нарушений, в частности, нежелательные явления диареи, фиксировали реже, и они реже приводили к прекращению экспериментального лечения (см. Таблицы 14 и 15) по сравнению с ИЛФ-пациентами, которые получали нинтеданиб в качестве фоновой антифиброзной терапии.

30 У ИЛФ-пациентов, которые получали нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения, нежелательные явления желудочно-кишечных нарушений, в частности, нежелательные явления диареи, фиксировали чаще, и в некоторых случаях они также вели к прекращению экспериментального лечения (см. Таблицы 14 и 15). Однако ИЛФ-пациенты, которые получали нинтеданиб в качестве фонового антифиброзного лечения, демонстрировали лучшую терапевтическую эффективность по сравнению с ИЛФ-пациентами, которые получали пирфенидон в качестве фоновой антифиброзной терапии.

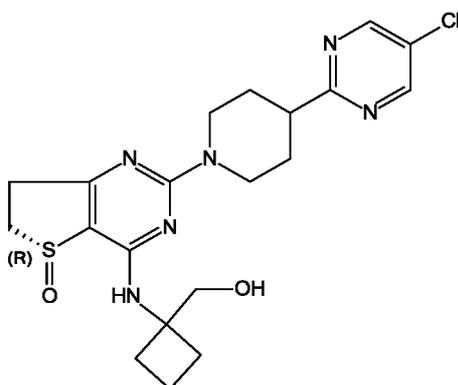
Следовательно, результаты для „АФ-группы с применением нинтеданиба в качестве фоновой антифиброзной терапии“ представленного испытания II фазы подтверждают гипотезу о том, что ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день в комбинации с фоновым лечением с применением нинтеданиба (в дозах и режимах дозирования, как утверждено для нинтеданиба (предпочтительно 150 мг b.i.d. или 100 мг b.i.d.) способен обеспечить отличную терапевтическую эффективность в сочетании с приемлемым профилем переносимости и безопасности (что ведет к надлежащему соблюдению пациентом режима лечения). Комбинация нинтеданиба и ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, которую вводят два раза в день, таким образом, является особенно подходящей для ПФ-ИЗЛ/ИЛФ-пациентов, не имеющих тенденции или предрасположенности к желудочно-кишечным нарушениям, в частности, диарее, или к тем, кто в своей истории лечения ПФ-ИЗЛ/ИЛФ еще не испытывал проблем из-за желудочно-кишечных нарушений, в частности, диареи.

Следовательно, результаты для „АФ-группы с применением пирфенидона в качестве фоновой антифиброзной терапии“ представленного испытания II фазы подтверждают гипотезу о том, что ингибитор ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, два раза в день в комбинации с фоновым лечением с применением пирфенидона (в дозах и режимах дозирования, как утверждено для пирфенидон (предпочтительно в дозах и режимах дозирования, ведущих к суточной дозе от 801 мг до 2403 мг) способен обеспечить удовлетворительную терапевтическую эффективность в сочетании с отличным профилем переносимости и безопасности (что ведет к отличному соблюдению пациентом режима лечения). Комбинация пирфенидона и ингибитора ФДЭ4 Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, которую вводят два раза в день, таким образом, является особенно подходящей для ПФ-ИЗЛ/ИЛФ-пациентов, которые имеют предрасположенность или тенденцию к желудочно-кишечным нарушениям, в частности, к диарее, или тех, кто в своей истории лечения ПФ-ИЗЛ/ИЛФ испытывал проблемы из-за желудочно-кишечных нарушений, в частности, диареи.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для перорального введения, состоящая по существу из

- 5 • 18 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III



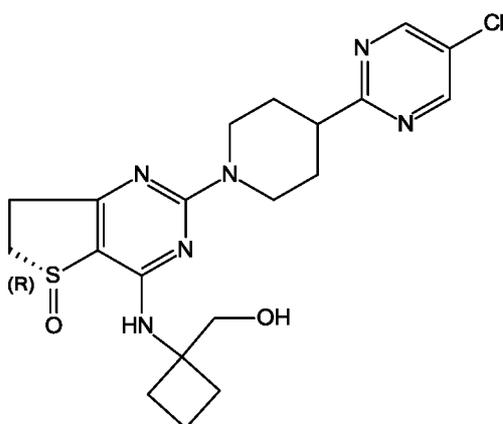
III

- и необязательно из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, для применения для лечения пациента, страдающего от одного или нескольких прогрессирующих фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких (ПФ-ИЗЛ), причем эта фармацевтическая композиция для перорального введения предназначена для введения пациенту два раза в день.

2. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 1, причем одним или несколькими прогрессирующими фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

3. Фармацевтическая композиция для перорального введения по меньшей мере по одному из пунктов 1 или 2, причем фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

4. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III



III

для изготовления фармацевтической композиции для перорального введения,
состоящей по существу из 18 мг ингибитора ФДЭ4В Формулы III и,

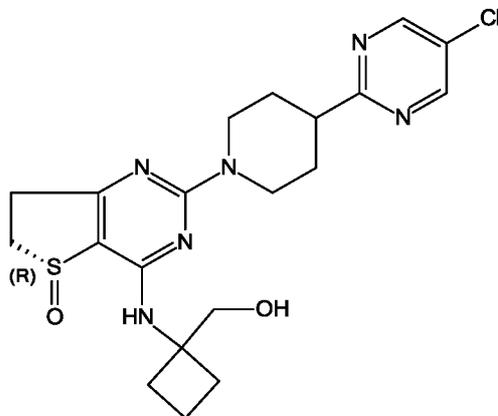
- 5 необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых
носителей или вспомогательных веществ для лечения пациента, страдающего от
прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких
(ПФ-ИЗЛ), причем вышеупомянутая фармацевтическая композиция для
перорального введения предназначена для введения вышеупомянутому
10 пациенту два раза в день.

5. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III по п. 4, причем
прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких
(ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

6. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III по меньшей мере по
15 одному из пунктов 4 или 5, причем фармацевтическая композиция для
перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

7. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая

- ингибитор ФДЭ4В Формулы III



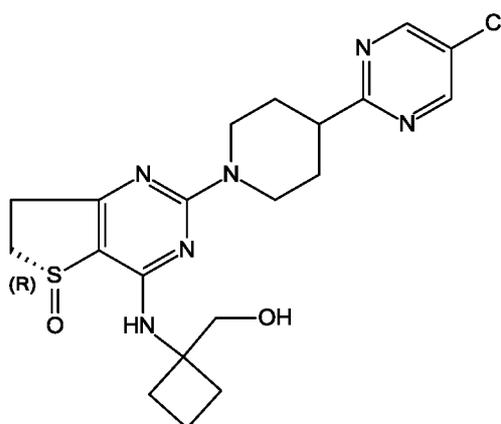
III

- 5 в дозе, составляющей 18 мг, как единственное активное вещество и,
- необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ
- для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эта фармацевтическая
- 10 композиция для перорального введения предназначена для введения вышеупомянутому пациенту два раза в день.

8. Фармацевтическая композиция для перорального введения по п. 7, причем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

- 15 9. Фармацевтическая композиция для перорального введения по меньшей мере по одному из пунктов 7 или 8, которая является таблеткой с пленочной оболочкой.

10. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III



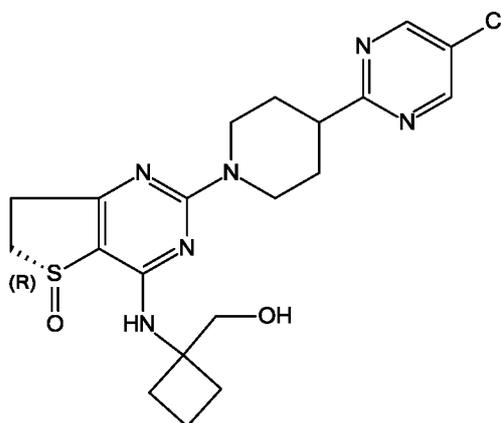
III,

для изготовления фармацевтической композиции для перорального введения, включающей ингибитор ФДЭ4В Формулы III в дозе, составляющей 18 мг, как
5 единственное активное вещество и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ для лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), причем эта фармацевтическая композиция для перорального введения предназначена для введения
10 вышеупомянутому пациенту два раза в день.

11. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III по п. 10, причем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

12. Применение ингибитора ФДЭ4В Формулы III по меньшей мере по
15 одному из пунктов 10 или 11, причем фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

13. Способ лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), включающий этап введения вышеупомянутому пациенту два раза в день фармацевтической композиции для перорального введения, включающей ингибитор ФДЭ4В Формулы III



III,

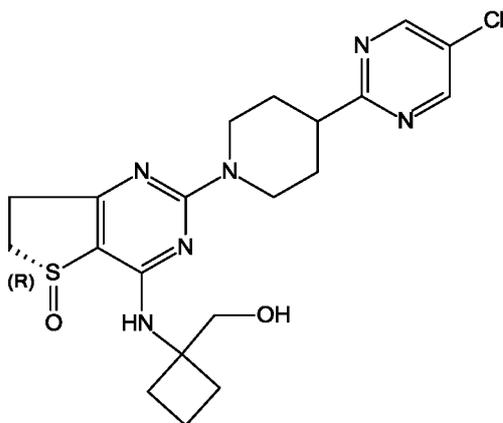
как единственное активное вещество в дозе, составляющей 18 мг, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

14. Способ по п. 13, причем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

15. Способ по меньшей мере по одному из пунктов 13 или 14, причем фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.

16. Способ лечения пациента, страдающего от прогрессирующего фиброзирующего интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), включающий этап введения вышеупомянутому пациенту два раза в день фармацевтической композиции для перорального введения, состоящей по существу из 18 мг

- ингибитора ФДЭ4В Формулы III



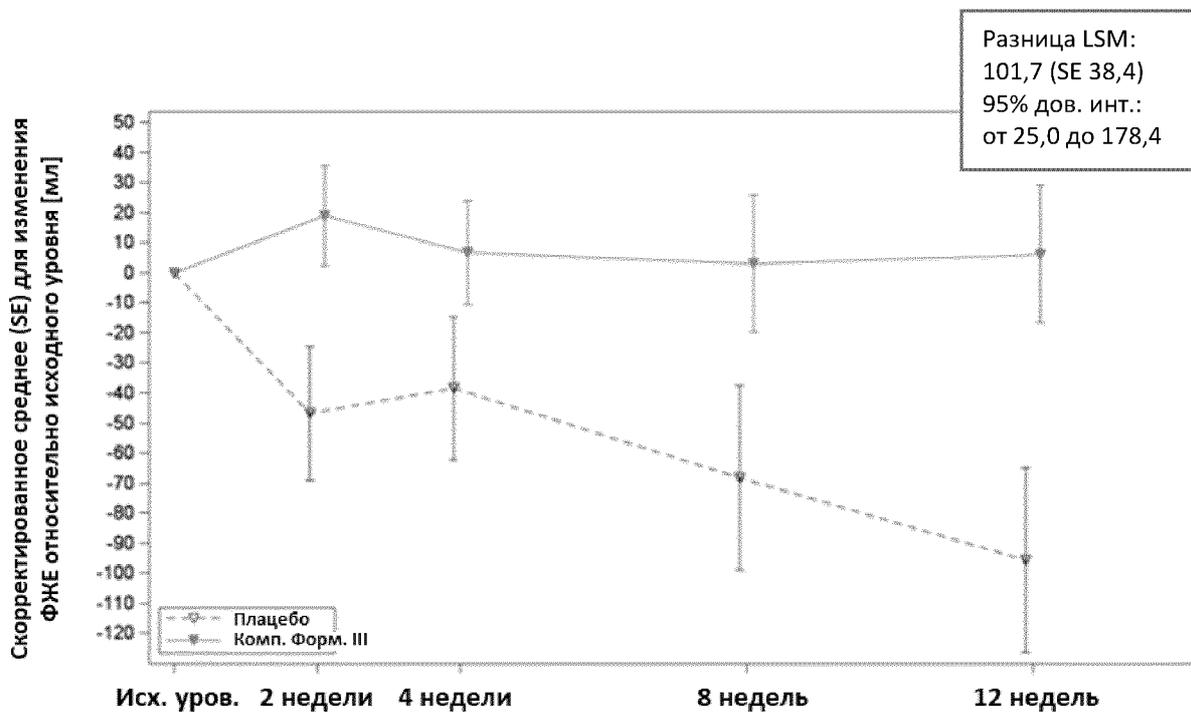
III

и,

- необязательно, из одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

5 17. Способ по п. 16, причем прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких (ПФ-ИЗЛ) является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

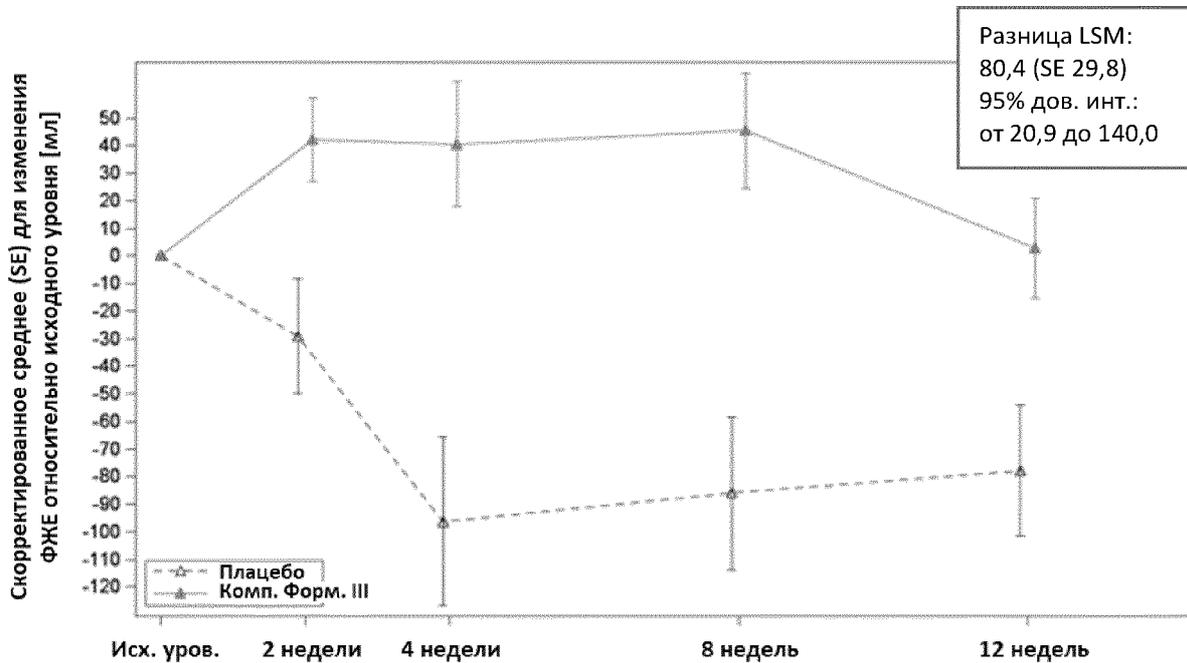
10 18. Способ по меньшей мере по одному из пунктов 16 или 17, причем фармацевтическая композиция для перорального введения является таблеткой с пленочной оболочкой.



Кол-во пациентов

Плацебо	24	25	25	24
Комп. Форм. III	42	46	45	42

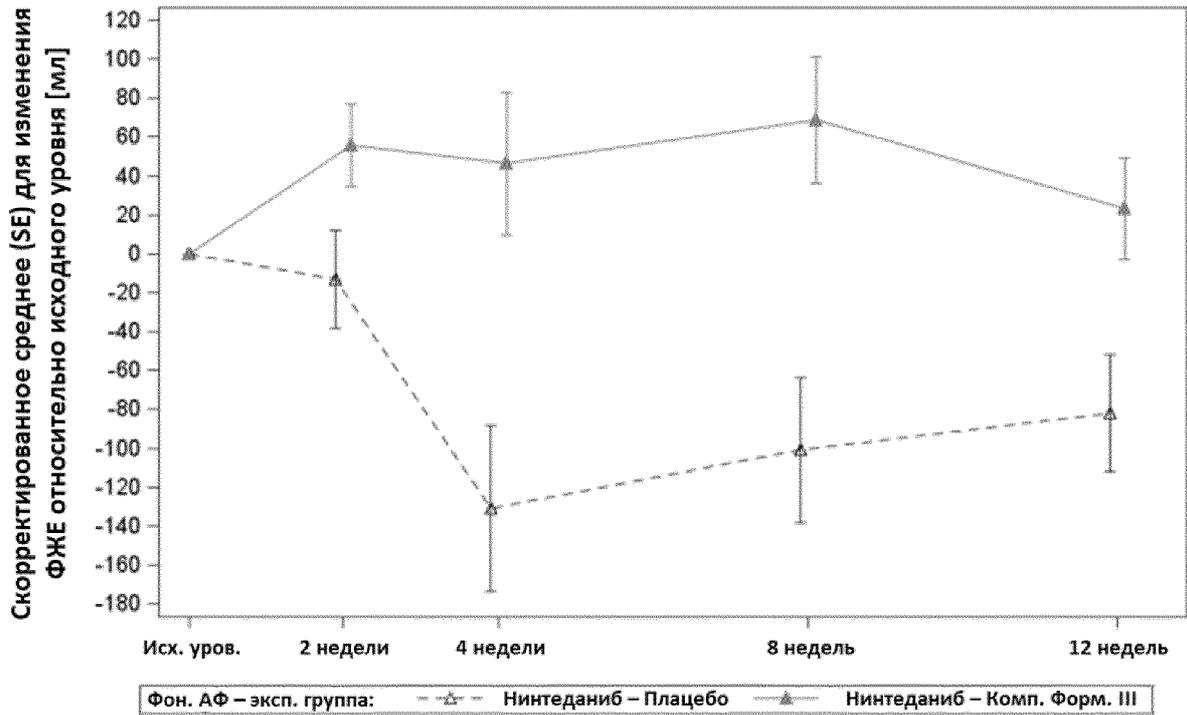
ФИГ. 1



Кол-во пациентов

Плацебо	25	25	25	25
Комп. Форм. III	48	43	42	39

ФИГ. 2



Кол-во пациентов

Нинтедалиб - Плацебо

17

17

17

17

Нинтедалиб – Комп.

25

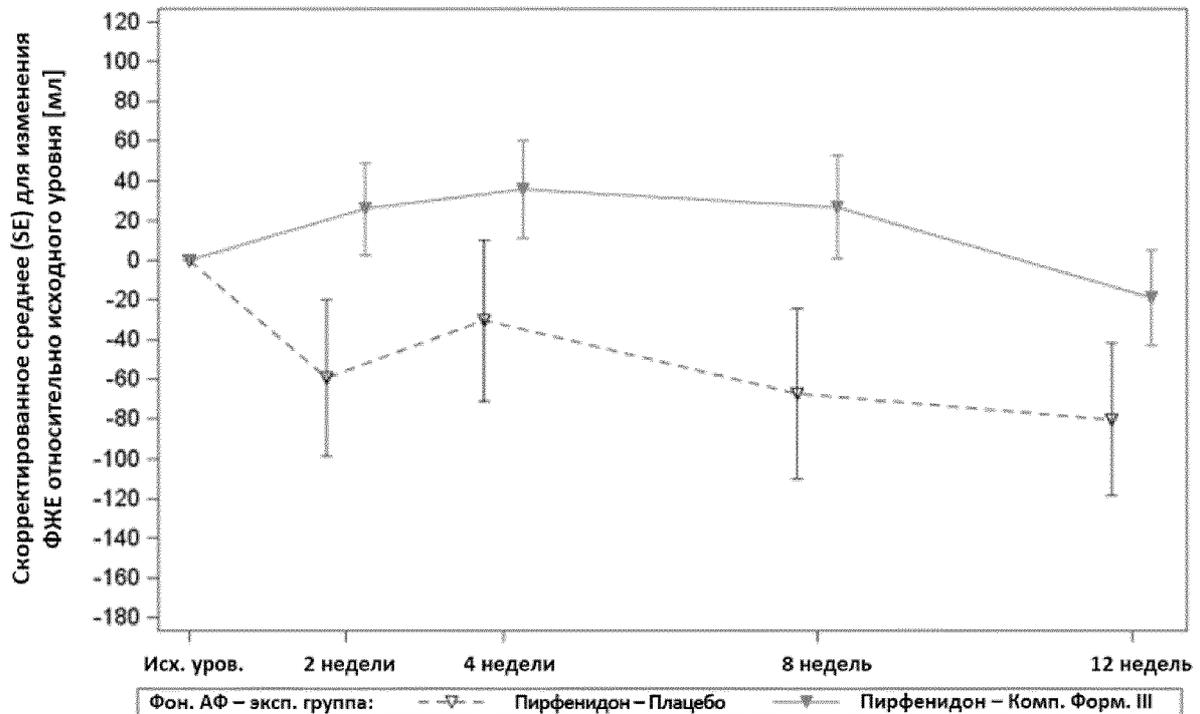
22

21

19

Форм. III

ФИГ. 3



Кол-во пациентов

Пирфенидон - Плацебо

8

8

8

8

Пирфенидон – Комп.

23

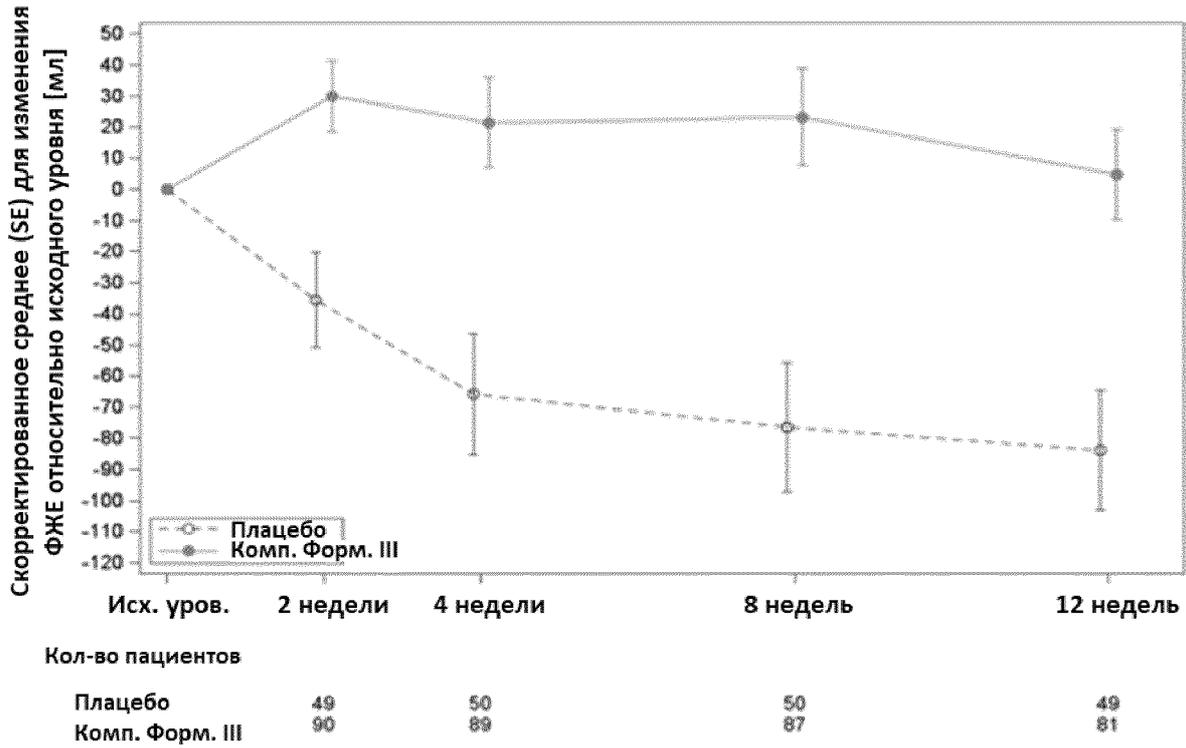
22

21

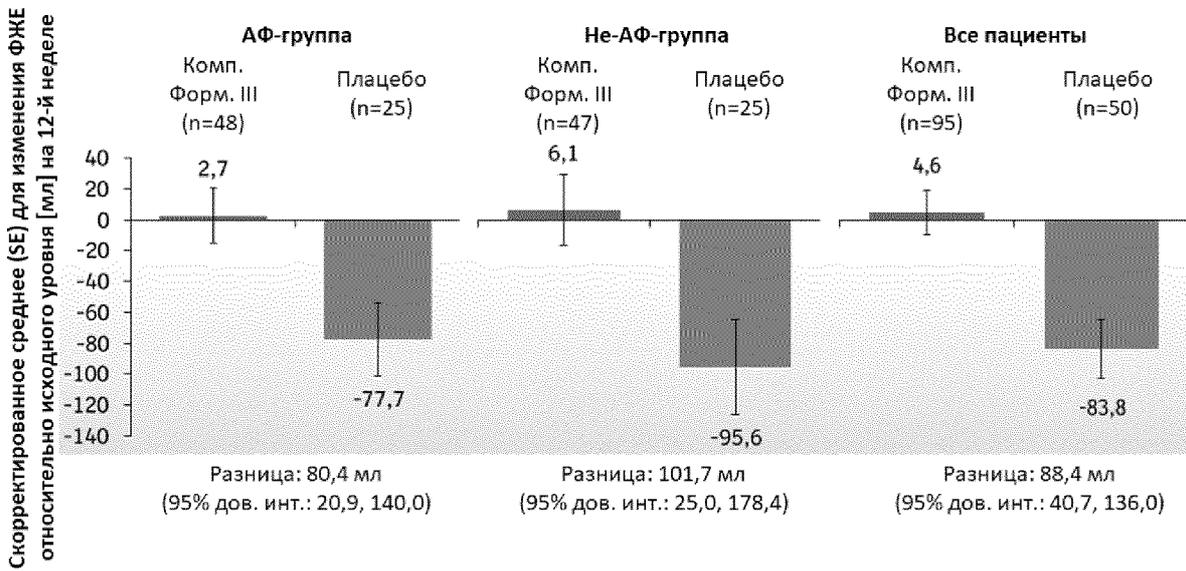
20

Форм. III

ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6