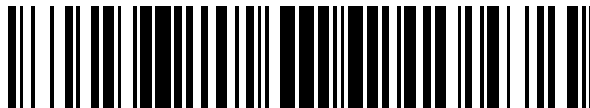


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2014 PCT/EP2014/059456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2014 E 14721905 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2994125**

54 Título: **Nintedanib para su uso en el tratamiento de NSCLC**

30 Prioridad:

10.05.2013 EP 13167358

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GASCHLER-MARKEFSKI, BIRGIT y
KAISER, ROLF**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 693 773 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nintedanib para su uso en el tratamiento de NSCLC

5 La presente invención se refiere al campo de la medicina y especialmente al tratamiento de cáncer de pulmón no
 macrocítico (NSCLC), así como a un indicador clínico (denominado en lo sucesivo en el presente documento
 marcador clínico), útil como variable predictiva de la capacidad de respuesta de un tumor de NSCLC a un
 tratamiento. La presente invención también se refiere a un método para el diseño de una terapia individual para un
 10 sujeto que padece NSCLC así como a un método para la selección de pacientes que respondan probablemente a
 una terapia dada.

La presente invención se refiere más específicamente a un tratamiento eficaz, y de ese modo beneficioso, para un
 subgrupo de tumores en pacientes que padecen NSCLC, y a un marcador clínico útil como variable predictiva de la
 15 capacidad de respuesta de los tumores en pacientes que padecen NSCLC objeto de este tratamiento, siendo el
 tratamiento un tratamiento con un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular o con un inhibidor del
 receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, y más específicamente con el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-
 metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal
 20 farmacéuticamente aceptable del mismo, y en especial su forma de sal de monoetanosulfonato, donde se usa solo o
 en combinación separada, simultánea o secuencial con otros ingredientes farmacéuticamente activos y/o otros
 tratamientos terapéuticos.

Abreviaturas

Alk	quinasa de linfoma anaplásico
25 bid	administración dos veces al día
CI	intervalo de confianza
CT	tomografía computarizada
ECOG	Grupo de Oncología Cooperativa del Este (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	receptor del factor de crecimiento epitelial
30 EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Administración de alimentos y fármacos (<i>Food and Drug Administration</i>)
H ₀	hipótesis nula
HR	coeficiente de riesgo
INN	Denominación común internacional (<i>International Non-Proprietary Name</i>)
35 iv	administración intravenosa
NSCLC	cáncer de pulmón no microcítico
OS	supervivencia general
p	valor p de multiplicidad ajustada de acuerdo con el método estadístico Bonferroni
PFS	supervivencia sin evolución
40 po	administración oral
q21d	administración cada 21 días
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

45 Antecedentes de la invención

El control rutinario del cáncer usando quimioterapia, ya sea como terapia definitiva o adyuvante, ha mejorado la
 supervivencia absoluta del paciente cuando se compara con el control sin quimioterapia. Sin embargo, no todos los
 50 tratamientos quimioterapéuticos disponibles son adecuados para todos los pacientes. La eficacia de los fármacos
 quimioterapéuticos en pacientes que padecen cáncer puede estar influida por varios factores tales como, por
 ejemplo, la presencia de ciertos marcadores tumorales genéticos. También pueden ser pertinentes otros factores,
 tales como marcadores de la evolución de la enfermedad que se monitorizan antes, durante o después del
 tratamiento. Los pacientes cuyos tumores tienen una baja probabilidad de responder a un tratamiento
 quimioterapéutico pueden omitir la quimioterapia por completo o pueden ser candidatos a tratamientos alternativos,
 55 evitando efectos secundarios terapéuticos innecesarios.

Por lo tanto, existe la necesidad de un enfoque personalizado para el tratamiento de la enfermedad, particularmente
 en cánceres tales como cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata,
 glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer hepatobiliar, cáncer de células renales, cáncer de mama,
 60 cáncer de la cabeza y el cuello, y linfomas.

El cáncer de pulmón es una de las causas principales de muerte nivel mundial. Existen dos grupos principales de
 cánceres de pulmón que pertenecen a los carcinomas de pulmón, en concreto los cánceres de pulmón microcíticos
 (SCLC) y los cánceres de pulmón no microcíticos (NSCLC). Esta clasificación se basa en la actualidad en la
 65 histología de los tumores, determinada por los detalles subcelulares en células y tejidos observados en un
 microscopio óptico y complementada con ensayos inmunohistoquímicos. El NSCLC representa aproximadamente de

un 70 % a un 80 % de todos los cánceres de pulmón, con 1,2 millones de casos nuevos diagnosticados a nivel mundial cada año.

5 Existen tres subtipos histológicos principales de NSCLC. Las células tumorales de estos subtipos de NSCLC difieren en tamaño, forma, y composición inmunohistoquímica.

10 El carcinoma de células escamosas o epidermoide es el primer subtipo del NSCLC. Aproximadamente de un 25 % a un 30 % de todos los cánceres de pulmón son carcinomas de células escamosas. Estos cánceres se inician en versiones tempranas de células escamosas, que son células planas que revisten el interior de las vías aéreas en los pulmones. Estos cánceres están asociados a menudo a una histología de fumador y tienden a encontrarse en la parte media de los pulmones, cerca de los bronquios.

15 El adenocarcinoma es un segundo subtipo de NSCLC. Aproximadamente un 40 % de todos los cánceres de pulmón son adenocarcinomas. Estos cánceres se inician en versiones tempranas de células que normalmente segregarían sustancias tales como mucus. Este tipo de cáncer de pulmón se produce principalmente en gente que fuma o ha fumado, pero también es el tipo de cáncer de pulmón más habitual observado en no fumadores. Es más común en las mujeres que los hombres, y es más probable que se produzca en personas más jóvenes que los demás tipos de cáncer de pulmón. El adenocarcinoma se encuentra habitualmente en la región exterior del pulmón. Tiende a crecer más rápido en comparación con el cáncer de células escamosas, y es más probable que se diagnostique antes de que se extienda al exterior de pulmón. Este subtipo pertenece al carcinoma de células no escamosas.

20 El carcinoma macrocítico es un tercer subtipo de NSCLC. Aproximadamente de un 10 % a un 20 % de todos los cánceres de pulmón son carcinomas macrocíticos. Se nombran por el aspecto de las células redondas grandes cuando se examinan al microscopio, aunque los propios tumores tienden a ser grandes cuando se diagnostican. Los carcinomas macrocíticos a menudo se producen en las regiones exteriores de los pulmones, y tienen a crecer rápidamente y a extenderse más rápidamente que algunas otras formas de cáncer de pulmón no microcítico. Tienden a crecer rápidamente, a metastatizar de forma temprana, y están asociados en gran medida al hábito de fumar.

25 Un subtipo adicional de NSCLC es los carcinomas indiferenciados. Comprende los tumores que no se pueden identificar al microscopio como carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas o carcinomas macrocíticos. Este tipo de cáncer representa aproximadamente de un 10 % a un 15 % de todos los cánceres de pulmón. Puede aparecer en cualquier parte del pulmón. Tiende a crecer y a extenderse rápidamente, lo que puede hacer que sea más difícil de tratar.

30 En los estadios tempranos de la enfermedad, el cáncer de pulmón tiende a ser asintomático. Por lo tanto, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores son manifiestamente (estadio IIIB, IV) o encubiertamente metastásicos. La enfermedad localizada reseca (estadios I-III) se identifica en aproximadamente un 20 % de los pacientes. Generalmente, el estadio avanzado en el diagnóstico y la resistencia relativa de la enfermedad a los fármacos anticancerígenos disponibles en la actualidad conduce a una alta tasa de mortalidad, por lo general con una supervivencia de 5 años entre un 10 y un 15 %.

35 El NSCLC dio como resultado más de un millón de muertes anuales a nivel mundial en 2001, más de 300.000 muertes anuales en los Estados Unidos de América 2011, y es la causa principal de la mortalidad relacionada con el cáncer tanto en hombres como en mujeres (31 % y 25 %, respectivamente). El pronóstico del NSCLC avanzado es desalentador.

40 El NSCLC es una enfermedad difícil de tratar con un tiempo de supervivencia generalmente corto. Aproximadamente un 80 % de los pacientes con NSCLC no escamoso avanzado se están tratando con un régimen de combinación que contiene platino en primera línea dando como resultado una mediana de supervivencia sin evolución PFS de aproximadamente 7 meses con una supervivencia general OS de aproximadamente 13 meses.

45 Solo una subpoblación de un 20 % de los pacientes con cáncer de células no escamosas que albergan tumores con mutaciones de EGFR activantes o con la translocación de Alk se están tratando con una monoterapia de un inhibidor de EGFR (erlotinib, gefitinib) o inhibidor de Alk (crizotinib) dando como resultado una PFS mediana de aproximadamente 20 meses, pero de ese modo no se ha observado ninguna mejora la OS para estos pacientes.

50 Recientemente, se ha introducido el concepto de mantenimiento como una alternativa de tratamiento para pacientes con al menos enfermedad estable después de 4-6 ciclos de régimen de combinación que contiene platino de primera línea. Esos pacientes se podrían tratar con pemetrexed, gefitinib o erlotinib con el fin de mantener la estabilización del tumor de forma tan prolongada como sea posible.

55 Por el contrario, no existe ningún tratamiento eficaz real disponible para los pacientes cuyos tumores progresaron durante (tumores refractarios) o poco después del final (tumores resistentes) del régimen de combinación de platino de primera línea o para los que no es apropiado el concepto de mantenimiento. Estos pacientes se están tratando de forma paliativa con docetaxel, pemetrexed o erlotinib después de que se haya observado la evolución. El cáncer de

ovario es un modelo de enfermedad aceptado para pacientes refractarios o resistentes al platino. Los pacientes que progresan en seis meses después de la finalización del régimen de combinación que contiene platino de primera línea se denominan pacientes resistentes al platino. Estos pacientes tienen una PFS mediana y una OS cortas en el tratamiento de primera línea y el posterior tratamiento de segunda línea ya no contiene platino. Sin embargo, este principio de tratamiento no se ha sugerido para el tratamiento de pacientes con NSCLC no escamoso, aunque la mayoría de los pacientes están recibiendo terapias de combinación que contienen platino en primera línea.

Hasta la fecha, solo se ha llevado a cabo un estudio en fase III con la aprobación posterior concomitante de la FDA y la EMA en el segmento de los pacientes con NSCLC no escamoso refractario al platino de primera línea. Este estudio en fase III de etiqueta abierta, internacional, multicéntrico, conocido como TITAN, investigó la eficacia y la tolerabilidad de erlotinib frente a la quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) como terapia de segunda línea para NSCLC después de rápida evolución de la quimioterapia doble de platino de primera línea. Sin embargo, erlotinib no mostró ninguna eficacia superior en PFS ni OS en comparación con docetaxel o pemetrexed en estos pacientes de rápida evolución que fracasaron durante su terapia que contenía platino de primera línea.

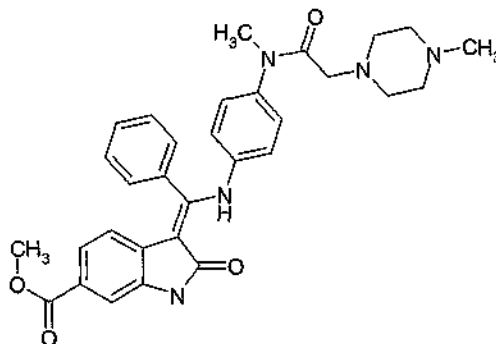
En general, existe una necesidad médica no satisfecha en gran medida para esta población y no existe ningún tratamiento eficaz disponible para estos pacientes con NSCLC refractarios o resistentes al platino de evolución rápida.

Por otra parte, los inhibidores de VEGF o VEGFR solo han mostrado modestas mejoras de PFS o han fracasado en los pacientes con NSCLC de primera y segunda líneas. Hasta la fecha, no se ha identificado ningún marcador clínico fiable ni ningún otro biomarcador para seleccionar pacientes que se beneficien con la mayor probabilidad de un tratamiento con inhibidor de VEGF o VEGFR y salven a otros de efectos secundarios y tratamientos no eficaces.

El compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (nombre INN: nintedanib) es un principio activo innovador que tiene propiedades farmacológicas valiosas, especialmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o afecciones patológicas que implican un componente inmunológico, o enfermedades fibróticas.

La estructura química de este compuesto se representa a continuación como la Fórmula A.

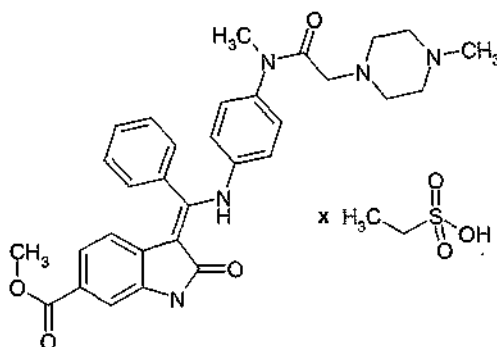
Fórmula A



La forma de base de este compuesto se describe en el documento de Patente WO 01/27081, la forma de sal de monoetanosulfonato se describe en el documento de Patente WO 2004/013099 y se presentan otras formas de sal diversas en el documento de Patente WO 2007/141283. Se describe un proceso de fabricación mejorado para producir este compuesto en los documentos de Patente WO 2009/071523 y WO 2009/071524. Se describe una forma de dosificación farmacéutica de cápsula para liberación inmediata que comprende una formulación de suspensión de este compuesto en los documentos de Patente WO 2009/147212 y WO 2009/147220.

La forma de sal de monoetanosulfonato de este compuesto presenta propiedades que hacen que esta sal sea especialmente adecuada para su desarrollo en forma de medicamento. La estructura química del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (nombre INN: esilato de nintedanib) se representa a continuación como la Fórmula A1.

Fórmula A1



Los estudios preclínicos han mostrado que este compuesto es un inhibidor altamente potente, biodisponible por vía oral de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y de otras quinazinas, que suprime el crecimiento tumoral a través de mecanismos que inhiben la neovascularización tumoral. Además, se ha mostrado que este compuesto inhibe la señalización en las células y pericitos endoteliales y de músculo liso, y reduce la densidad de los vasos tumorales.

Además, este compuesto muestra eficacia antitumoral *in vivo* en todos los modelos sometidos a ensayo hasta la fecha con dosis bien toleradas. La siguiente Tabla 1 muestra los resultados del ensayo de eficacia antitumoral *in vivo* en modelos de xenoinjerto y en un modelo tumoral de rata singénica.

Tabla 1

Cáncer	Modelo	Eficacia
Colorrectal	HT-29 tumores grandes HT-29	T/C 16 % a 100 mg/kg/d reducción del volumen tumoral
Glioblastoma	rata singénica GS-9L	T/C 32 % a 50 mg/kg/d
Cabeza y cuello	FaDu	T/C 11 % a 100 mg/kg/d
Pulmón (no microcítico)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54 % a 25 mg/kg/d T/C 24 % a 50 mg/kg/d
Ovario	SKOV3	T/C 19 % a 50 mg/kg/d
Próstata (dependiente de hormonas)	PAC-120	T/C 34 % a 100 mg/kg/d
Renal	Caki-1	T/C 13 % a 100 mg/kg/d
Páncreas (transgénico murino)	Rip-Tag	Interferencia con la formación de tumores
T/C representa la reducción del tamaño del tumor en % del control		

De ese modo, este compuesto es adecuado, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades en las que están implicadas la angiogénesis o la proliferación celulares. El uso de este compuesto para el tratamiento de enfermedades inmunológicas o afecciones patológicas que implican un componente inmunológico se describe en el documento de Patente WO 2004/017948, el uso para el tratamiento de, entre otras, enfermedades oncológicas, solo o en combinación, se describe en los documentos de Patente WO 2004/096224 y WO 2009/147218, y el uso para el tratamiento de enfermedades fibróticas se describe en el documento de Patente WO 2006/067165.

Se desvela un método que usa biomarcadores para monitorizar el tratamiento de un individuo con el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se determina si una muestra de dicho individuo comprende un biomarcador en una cantidad que es indicativa para dicho tratamiento, en el documento de Patente WO 2010/103058.

Sumario de la invención

Los inventores de la presente invención han descubierto que el nintedanib se puede usar en un método, o para la preparación de un medicamento, para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en un paciente

que ha recibido un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib, método que comprende tratar dicho paciente con un régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente que se trata se selecciona para el tratamiento basándose en haber mostrado evolución de cáncer en un periodo de 9 meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior.

Los inventores de la presente invención también han descubierto que se obtuvo una mejora demostrada en un ensayo clínico en la mediana tanto de la supervivencia sin evolución (PFS) como de la supervivencia general (OS) mayor o igual a un mes cuando se compara con el placebo cuando el paciente que se trata se selecciona para el tratamiento basándose en haber mostrado evolución del cáncer en un periodo de 9 meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior. Estos pacientes son los pacientes refractarios y resistentes que han mostrado evolución del cáncer en un periodo de 9 meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior.

En una realización de acuerdo con la presente invención, la histología del tumor pertenece al subtipo de tumores de NSCLC de células escamosas o de carcinoma epidermoide.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, la histología del tumor pertenece al subtipo de los tumores de NSCLC de adenocarcinoma.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, la histología del tumor pertenece al subtipo de los tumores de NSCLC de carcinoma macrocítico.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, la histología del tumor pertenece al subtipo de los tumores de NSCLC de carcinoma indiferenciado.

Los inventores de la presente invención han descubierto además que se obtuvo una mejora demostrada en un ensayo clínico en la mediana tanto de la supervivencia sin evolución (PFS) como de la supervivencia general (OS) mayor o igual a 1,3 meses cuando se compara con el placebo con nintedanib cuando la histología del tumor pertenece al subtipo de los tumores de NSCLC de adenocarcinoma y cuando el paciente que se trata se selecciona para el tratamiento basándose en haber mostrado evolución del cáncer en un periodo de 9 meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior. Estos pacientes son pacientes refractarios y resistentes que han mostrado evolución del cáncer en un periodo de nueve meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta del nintedanib.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, el tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un tratamiento monoterapéutico con un compuesto de platino, o un tratamiento de combinación de un compuesto de platino con uno o más agentes terapéuticos adicionales distintos de nintedanib, con o sin terapia adyuvante o neoadyuvante.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, el régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un régimen de tratamiento con el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (nombre INN nintedanib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en especial su sal de monoetanosulfonato (nombre INN esilato de nintedanib), cuando se usa solo o en una combinación separada, simultánea o secuencial con otros principios farmacéuticamente activos y/o otros tratamientos terapéuticos.

En una realización más, la combinación separada, simultánea o secuencial de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otros principios farmacéuticamente activos y/o otros tratamientos es con fármacos anticancerígenos de plantas, con un antifolato, o con un inhibidor de EGFR.

En una realización más de acuerdo con la presente invención, el régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un régimen de tratamiento de combinación con un fármaco anticancerígeno de plantas seleccionado entre docetaxel o paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o con un antifolato seleccionado entre pemetrexed o pralatrexato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o con un inhibidor de EGFR tal como erlotinib, gefitinib o afatinib. El fármaco anticancerígeno de plantas especialmente preferente es docetaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El antifolato especialmente preferente es pemetrexed, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inventores de la presente invención han descubierto además que un periodo de tiempo de menos de 9 meses hasta la evolución del tumor desde el inicio de un tratamiento con una terapia antitumoral distinta de nintedanib delimita el grupo de pacientes con tumores refractarios y resistentes rápidos a este tratamiento que se benefician de un tratamiento clínicamente eficaz con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención, y de ese modo delimita la población de pacientes que, de acuerdo con la presente invención, se beneficia de este tratamiento clínicamente eficaz con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo. En otras palabras, este periodo de tiempo de menos de 9 meses hasta la evolución desde el inicio de un tratamiento con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un marcador clínico predictivo para un tratamiento de pacientes con NSCLC que se tratan con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

5 Un marcador clínico predictivo proporciona información en lo que respecta a las oportunidades para obtener un efecto terapéutico de un tratamiento con un fármaco particular que, en el caso de la presente invención, es nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización más, un periodo de tiempo entre 4 y 9 meses hasta la evolución desde el inicio de un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un marcador clínico predictivo para un tratamiento de pacientes con NSCLC que se tratan con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

15 En una realización más, un periodo de tiempo de 4, 5, 6, 7, 8 o 9 meses hasta la evolución desde el inicio de un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un marcador clínico predictivo para un tratamiento de pacientes con NSCLC que se tratan con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

20 En una realización más, un periodo de tiempo de menos de 4 meses hasta la evolución desde el inicio de un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un marcador clínico predictivo para un tratamiento de pacientes con NSCLC que se tratan con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

25 De ese modo, un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar el marcador clínico que se ha descrito anteriormente en el presente documento de capacidad de respuesta de un sujeto que padece un tumor de NSCLC a un tratamiento con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para diseñar una terapia individual para un sujeto que padece un tumor de NSCLC, en el que dicho método comprende el uso del marcador clínico que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

35 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para la selección de pacientes que es probable que respondan a una terapia dada, en el que dicho método comprende el uso del marcador clínico que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

40 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento eficaz para los tumores de NSCLC refractarios y resistentes en un paciente, en el que dicho método comprende el uso del marcador clínico que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

45 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método para retrasar la evolución de una enfermedad y prolongar la supervivencia de paciente de un paciente que padece un tumor de NSCLC, en el que dicho método comprende el uso del marcador clínico que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

50 En una realización más, el tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un tratamiento con un compuesto de platino, tal como carboplatino, cisplatino, u oxaliplatino, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El compuesto de platino especialmente preferente que se usa en un tratamiento anterior de acuerdo con la presente invención es carboplatino o cisplatino. El tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib también puede ser un tratamiento de combinación de un compuesto de platino con un agente quimioterapéutico adicional, tal como paclitaxel, gemcitabina, un alcaloide de la vinca o etopósido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un inhibidor de VEGF tal como bevacizumab. Si este tratamiento es la primera terapia antitumoral para este paciente y se lleva a cabo con un compuesto de platino, por lo general se denomina "tratamiento o terapia basada en platino de primera línea". Por definición (definición en línea proporcionada por el Instituto Nacional del Cáncer en los Institutos Nacionales de Salud), una terapia de primera línea es el primer tratamiento administrado para una enfermedad. A menudo es parte de un conjunto estándar de tratamientos, tal como cirugía seguida de quimioterapia y/o radiación. Cuando se usa por sí misma, la terapia de primera línea es la aceptada como el mejor tratamiento. Si no cura la enfermedad o causa efectos secundarios graves, se puede añadir otro tratamiento o usarse en su lugar. También se denomina terapia de inducción, terapia primaria, o tratamiento primario.

60 La siguiente terapia antitumoral para este paciente se denominará por lo general terapia de segunda línea. Por definición (definición en línea proporcionada por el Instituto Nacional del Cáncer en los Institutos Nacionales de Salud), una terapia de segunda línea es un tratamiento que se da cuando el tratamiento inicial (o terapia de primera línea) no funciona, o deja de funcionar.

65

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los tratamientos de cáncer previos pueden haber sido cirugía y/o radioterapia, con o sin terapia adyuvante o neoadyuvante.

Leyendas de las figuras

5
10
15

Figura 1: representación gráfica de una terapia basada en platino de primera línea habitual de tumores de NSCLC (6 ciclos de terapia que representan 4,5 meses de duración de tratamiento) y de una terapia no basada en platino de segunda línea de tumores de NSCLC de rápida evolución refractarios (identificados a través de tomografía computarizada CT dentro de los 6 meses después del inicio de la terapia basada en platino de primera línea) y resistentes (identificados a través de tomografía computarizada CT después de 6 meses después del inicio de la terapia basada en platino de primera línea).

En las siguientes Figuras (representaciones de Kaplan-Meier), N es el número de pacientes de cada brazo de tratamiento, la ordenada del gráfico (%) representa el porcentaje estimado de PFS u OS para la población de pacientes específica analizada, y la abscisa del gráfico (T) representa el tiempo de randomización en el tratamiento de segunda línea en meses.

20

Figura 2: el gráfico superior muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población total de pacientes de NSCLC (estudio LUME LUNG 1). El gráfico inferior muestra los resultados de OS de la población total de pacientes de NSCLC (estudio LUME LUNG 1).

25

Figura 3: el gráfico superior muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población diana de pacientes de NSCLC con histología tumoral de células escamosas (estudio LUME LUNG 1). El gráfico inferior muestra los resultados de OS de la población diana de histología de cáncer de células escamosas con una gran carga tumoral de pacientes de NSCLC (estudio LUME LUNG 1).

30

Figura 4: el gráfico superior muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población diana de pacientes de NSCLC con histología tumoral de adenocarcinoma (estudio LUME LUNG 1). El gráfico inferior muestra los resultados de OS de la población diana de pacientes de NSCLC con histología tumoral de adenocarcinoma (estudio LUME LUNG 1).

35

Figura 5: el gráfico superior muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población diana de pacientes de NSCLC con tumor de adenocarcinoma refractario y resistente con un tiempo t desde el inicio de la terapia de primera línea inferior a 9 meses (estudio LUME LUNG 1). El gráfico inferior muestra los resultados de OS de la población diana de pacientes de NSCLC con tumor de adenocarcinoma refractario y resistente, con un tiempo desde el inicio de la terapia de primera línea inferior a 9 meses (estudio LUME LUNG 1).

40

Figura 6: el gráfico muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población diana de pacientes de NSCLC con histología tumoral de adenocarcinoma (estudio LUME LUNG 2).

45

Figura 7: el gráfico superior muestra el resultado de la revisión independiente de PFS de la población diana de pacientes de NSCLC con tumor de adenocarcinoma refractario y resistente con un tiempo t desde el inicio de la terapia de primera línea inferior a 9 meses (estudio LUME LUNG 2). El gráfico inferior muestra los resultados de OS de la población diana de pacientes de NSCLC con tumor de adenocarcinoma refractario y resistente, con un tiempo desde el inicio de la terapia de primera línea inferior a 9 meses (estudio LUME LUNG 2).

Descripción detallada de la invención

Dentro del ámbito de la presente invención, se proporciona un tratamiento eficaz para pacientes con NSCLC.

50

Además, dentro del ámbito de la presente invención, se proporciona un tratamiento eficaz para pacientes con NSCLC con la siguiente histología tumoral: los tumores de carcinoma de células escamosas, los tumores de adenocarcinoma, los tumores de carcinoma macrocítico y los tumores de carcinoma indiferenciado.

55

Además, dentro del ámbito de la presente invención, se proporciona un tratamiento eficaz para una subpoblación de los pacientes con NSCLC, en concreto los pacientes para los que los tumores evolucionan dentro de un periodo de 9 meses o menos desde el inicio de un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib.

60

65

Como ya se ha mencionado anteriormente en el presente documento, los inhibidores de VEGF o VEGFR han mostrado únicamente mejoras de PFS modestas o han fracasado en los pacientes de NSCLC de primera y segunda líneas. Hasta la fecha, no se ha identificado ningún marcador clínico fiable ni ningún otro biomarcador para seleccionar pacientes que se beneficien de la forma más probable de un tratamiento de inhibidor de VEGF o VEGFR y salvar a otros de efectos secundarios y tratamientos ineficaces. Para los pacientes de NSCLC con un resultado pronóstico muy malo después de un primer tratamiento con una terapia antitumoral distinta de nintedanib y una elevada necesidad médica, se ha descubierto que el periodo de tiempo hasta la evolución desde el inicio de dicho primer tratamiento es un marcador clínico predictivo para un tratamiento con nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como marcador clínico predictivo, este tiempo se puede usar como una variable para indicar

para qué población de pacientes se puede esperar un efecto terapéutico beneficioso de un tratamiento con nintedanib, o una sal farmacéutica del mismo, cuando se usa solo o en una combinación separada, simultánea o secuencial con otros principios farmacéuticamente activos y/u otros tratamientos.

5 Dentro del significado de la presente invención, el periodo de tiempo t hasta la evolución desde el inicio del tratamiento anterior significa la duración de tiempo entre el inicio de este tratamiento (el día en el que el paciente recibe la primera administración de este tratamiento) y el diagnóstico de la evolución del tumor (el día en el que se diagnostica que el tumor de este paciente evoluciona) o, en el caso de un estudio clínico, el día de randomización en el siguiente tratamiento.

10 Dentro del significado de la presente invención, un tumor refractario se define como un tumor que evoluciona durante el tiempo entre el tratamiento anterior o de primera línea y hasta 6 semanas después de la finalización de este tratamiento, es decir, cuando se lleva a cabo el primer diagnóstico para evaluar si se produce evolución.

15 Dentro del significado de la presente invención, un tumor resistente se define como un tumor que evoluciona entre 6 semanas después de la finalización del tratamiento anterior o de primera línea, es decir, cuando se lleva a cabo el primer diagnóstico para evaluar si se produce evolución, y hasta 9 meses después del inicio del tratamiento anterior o de primera línea.

20 La Figura 1 es una representación gráfica de una terapia basada en platino de primera línea habitual de tumores de NSCLC (6 ciclos de terapia que representan 4,5 meses de duración de tratamiento) y de una terapia no basada en platino de segunda línea de tumores de NSCLC de rápida evolución refractarios (identificados a través de tomografía computarizada CT dentro de los 6 meses después del inicio de la terapia basada en platino de primera línea) y resistentes (identificados a través de tomografía computarizada CT después de 6 meses después del inicio de la terapia basada en platino de primera línea).

25 Dentro del significado de la presente invención, la evolución de un tumor se diagnostica a través de las siguientes técnicas: radiografía del cerebro o del pecho, incluyendo el hígado y las glándulas adrenales, y exploración ósea en el caso de metástasis óseas, llevada a cabo, por ejemplo, a través de exploración de tomografía computarizada (exploración de CT). Se usan los criterios RECIST para evolución de enfermedades para evaluar la evolución del tumor, como en la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan tratamientos de cáncer. Estos criterios, que se desvelan, por ejemplo, en Eisenhauer EA *et al.* (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline, versión 1.1, Eur J Cancer 2009; 45: 228-247), definen que un tumor evoluciona cuando existe al menos un 20 % de aumento en la suma de los diámetros de lesiones diana, tomando como referencia la menor suma del estudio (esto incluye la suma de la línea base si es la menor del estudio). Además, en lo que respecta al aumento relativo de un 20 %, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera evolución.

30 Dentro del significado de la presente invención, supervivencia sin evolución (PFS) es el tiempo entre el día de randomización en un estudio clínico y el diagnóstico de la evolución del tumor o la muerte del paciente, lo primero que se produzca primero. Esta definición es también la definición dada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América para PFS.

35 Dentro del significado de la presente invención, supervivencia general (OS) es el tiempo entre el día de randomización en un estudio clínico y la muerte del paciente por cualquier causa. Esta definición es también la definición dada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos de América para OS.

40 Se pretende que los siguientes detalles y resultados en lo que respecta a los estudios clínicos en fase III LUME LUNG 1 y 2 ilustren la presente invención.

45 Nintedanib, un inhibidor de angioquinasa triple, se encuentra en desarrollo avanzado con dos ensayos principales en NSCLC de segunda línea. El estudio clínico LUME LUNG 1 investiga la combinación de nintedanib y docetaxel frente a docetaxel y placebo en pacientes de NSCLC avanzados de segunda línea. El estudio clínico LUME LUNG 2 investiga la combinación de nintedanib y pemetrexed frente a pemetrexed y placebo en pacientes de NSCLC avanzados de segunda línea.

50 Para los estudios clínicos, los principios activos se administran en forma de sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables. En el caso de nintedanib, este está en la forma de sal que se usa en el desarrollo y durante los estudios clínicos llevados a cabo para la autorización de comercialización, en concreto la forma de sal de monoetanosulfonato del compuesto (nombre INN esilato de nintedanib). En el caso de pemetrexed, este está en la forma de sal que se puede encontrar en el mercado, en concreto en la forma de sal de sodio.

55 En los estudios que se han descrito en los párrafos anteriores, un tratamiento de primera línea incluye un número limitado de quimioterapia citotóxica, terapia dirigida o tratamiento de mantenimiento después de la finalización de la quimioterapia citotóxica.

Estudio clínico en fase 3 LUME LUNG 1 (LL1): ensayo clínico multicéntrico, randomizado, de doble ciego

Antecedentes

5 LUME LUNG 1 es un ensayo en fase 3 controlado por placebo que investiga nintedanib + docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzada/metastásica que evoluciona después de un régimen de combinación anterior. LUME LUNG 1 randomizó 1314 pacientes (de todas las histologías) para nintedanib + docetaxel o placebo + docetaxel.

10 Método

Los pacientes de NSCLC en estadio IIIB/IV elegibles (estratificados por estado de rendimiento ECOG, tratamiento anterior con bevacizumab, histología del tumor y presencia de metástasis cerebral) se randomizaron 1:1 para nintedanib 200 mg po bid + docetaxel 75 mg/m² iv q21d (N = 655; Brazo A) o para placebo + docetaxel (N = 659; Brazo B). Se sometió a ensayo H₀ en el punto final primario de PFS revisado centralmente después de 713 eventos (doble $\alpha = 5\%$, $\beta = 10\%$). El punto final secundario de OS se sometió a ensayo jerárquicamente (general $\alpha = 5\%$ doble, $\beta = 20\%$), en primer lugar en pacientes de adenocarcinoma con un tiempo t desde el comienzo de la terapia de primera línea inferior a 9 meses ($t < 9\text{mo}$), seguido de todos los pacientes con adenocarcinoma diagnosticado, y a continuación todos los pacientes. Esta jerarquía se introdujo después de análisis explicativos que identificaron $t < 9\text{mo}$ como un marcador clínico predictivo para el tratamiento con nintedanib antes de eliminar el ciego para el análisis de OS final.

Resultados

25 Las características de los pacientes se equilibraron entre los dos brazos.

Se observó un beneficio de nintedanib frente al placebo en la población total de pacientes de NSCLC de este estudio, con una mejora mediana de PFS evaluado centralmente de 0,8 meses en pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 3,5 meses para los pacientes tratados con nintedanib en el Brazo A frente a 2,7 meses para el placebo en el Brazo B), y con una mejora mediana de OS de 1 mes en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 10,1 meses para los pacientes tratados con nintedanib en el Brazo A frente a 9,1 meses para el placebo en el Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 2 y la Tabla 2.

35 Se observó un beneficio para nintedanib frente al placebo en la población de pacientes de este estudio con histología tumoral de células escamosas de NSCLC, con una mejora mediana de PFS de 0,4 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 3,0 meses para los pacientes tratados con nintedanib + docetaxel en el Brazo A frente a 2,6 meses para los pacientes tratados con placebo + docetaxel en el Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 3 y la Tabla 2.

40 No se mostró ningún beneficio en la supervivencia OS entre los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo para los pacientes con tumores de NSCLC de histología de células escamosas.

45 Sin embargo, se observó un beneficio para nintedanib frente al placebo en la población de pacientes de este estudio con histología tumoral de células escamosas de NSCLC y una gran carga tumoral, con una mejora mediana de OS de 1,6 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (OS mediana de 7,7 meses para los pacientes tratados con nintedanib + docetaxel en el Brazo A frente a 6,1 meses para los pacientes tratados con placebo + docetaxel en el Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 3 y la Tabla 2.

50 Se observó un beneficio para nintedanib frente al placebo en la población de pacientes de este estudio con histología tumoral de adenocarcinoma de NSCLC, con una mejora mediana de PFS de 1,4 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 4,2 meses para los pacientes tratados con nintedanib + docetaxel en el Brazo A frente a 2,8 meses para los pacientes tratados con placebo + docetaxel en el Brazo B), y con una mejora mediana de OS de 2,3 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 12,6 meses para los pacientes tratados con nintedanib en el Brazo A frente a 10,3 meses para el placebo en el Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 4 y la Tabla 2.

55 Se usaron ensayos de interacción y CI 95 % HR para seleccionar un corte de 9 meses desde el inicio de la terapia de primera línea para definir la población diana de rápida evolución ($t < 9\text{mo}$).

60 Además, se observó un beneficio para nintedanib frente al placebo en la población de pacientes $t < 9\text{mo}$ de rápida evolución de este estudio con histología tumoral de adenocarcinoma de NSCLC, con una mejora mediana de PFS de 2,7 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 4,2 meses para los pacientes tratados con nintedanib + docetaxel frente a 1,5 meses para los pacientes tratados con placebo + docetaxel, con un HR de 0,68 y un CI de 0,54-0,84, y con $p = 0,0005$), y con una mejora mediana de OS de 3 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (PFS mediana de 10,9 meses para los pacientes tratados

65

con nintedanib en el Brazo A frente a 7,9 meses para el placebo en el Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 5 y la Tabla 2.

5 El beneficio anterior también se confirmó en la población de pacientes de NSCLC de rápida evolución seleccionada con un corte de 4 o 6 meses desde el inicio de la terapia de primera línea en este estudio con histología tumoral de adenocarcinoma de NSCLC (población diana de rápida evolución $t < 4\text{mo}$ o $t < 6\text{mo}$).

Conclusión

10 El estudio LUME LUNG 1 encontró de ese modo su punto final primario de PFS. El estudio LUME LUNG 1 también encontró de ese modo su punto final secundario de OS. Los datos y los resultados detallados adicionales se presentarán en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2013. El tiempo de inicio desde el tratamiento de primera línea fue el único marcador clínico pronóstico y predictivo para el tratamiento de combinación de nintedanib de segunda línea en pacientes con NSCLC avanzado. Un tiempo t inferior a 9 meses se validó en este ensayo de NSCLC como un marcador clínico predictivo de tratamiento de segunda línea de nintedanib beneficioso para la mayoría de los pacientes de NSCLC refractarios o resistentes a terapia de primera línea basada en platino.

20 Se puede esperar que se confirme el beneficio anterior en las poblaciones de pacientes de NSCLC de rápida evolución de otros subtipos de histología distintos de la histología de adenocarcinoma, tales como los carcinomas de células escamosas, los carcinomas macrocíticos y los carcinomas indiferenciados. También se espera que el beneficio anterior se confirme en las poblaciones de pacientes de NSCLC de rápida evolución de los subtipos de carcinoma de células escamosas, carcinoma macrocítico y carcinoma indiferenciado, seleccionadas con un corte de menos de 9 meses desde el inicio de la terapia de primera línea, tal como por ejemplo un corte de 4 o 6 meses desde el inicio de la terapia de primera línea (población diana de rápida evolución $t < 4\text{mo}$ o $t < 6\text{mo}$).

Estudio clínico en fase 3 LUME LUNG 2 (LL2): ensayo clínico multicéntrico, randomizado, de doble ciego

Antecedentes

30 LUME LUNG 2 es un ensayo en fase 3 controlado por placebo que investiga la seguridad y la eficacia de nintedanib + pemetrexed frente a placebo + pemetrexed en pacientes con tumores de NSCLC avanzado que se trataron anteriormente con quimioterapia. LUME LUNG 2 randomizó pacientes para nintedanib + pemetrexed o placebo + pemetrexed.

35 Los pacientes de NSCLC en estadio IIIB/IV elegibles (estratificados por estado de rendimiento ECOG, tratamiento anterior con bevacizumab, histología del tumor y presencia de metástasis cerebral) se randomizaron 1:1 para nintedanib 200 mg po bid + pemetrexed 75 mg/m² iv q21d (n = 351; Brazo A) o para placebo + pemetrexed 500 mg/m² iv q21d (n = 349, Brazo B). Se permitió la continuación hasta enfermedad progresiva (PD) o toxicidad inaceptable con nintedanib, placebo, pemetrexed, o una combinación de los mismos. Se sometió a ensayo H₀ en la población de intención de tratamiento (ITT) después de que se produjeran 394 sucesos (doble $\alpha = 5\%$). El punto final primario fue PFS evaluado centralmente. Los puntos finales secundarios incluyeron OS, PFS evaluada por investigador, tasa de respuesta (RR), seguridad, y calidad de vida (QoL). La selección por etapas, usando modelado de riesgos proporcional Cox y árbol de reparto recursivo, identificaron variables de línea base pronóstico para PFS en el Brazo B (placebo) de LUME LUNG 2. Los ensayos de interacción de covariable y las representaciones de interacción de coeficiente de riesgo (HR) mostraron factores predictivos de PFS mejorada en el Brazo A (pacientes tratados con nintedanib) de LUME LUNG 2. Estos métodos se aplicaron al conjunto de datos del Comité de monitorización de datos (DMC) de LUME LUNG 2, para desarrollar una hipótesis que se sometió a ensayo y se validó en tres etapas: (i) confirmación interna usando PFS evaluada centralmente y validación interna usando datos de OS del ensayo clínico LL2; (ii) validación externa usando los datos de análisis primario del ensayo clínico independiente LL1 (PFS evaluada centralmente y validación interna usando datos de OS); y (iii) validación externa usando los datos finales de OS del ensayo clínico LL1.

Resultados

55 Las características de los pacientes de línea base se equilibraron entre nintedanib + pemetrexed (Brazo A) frente a placebo + pemetrexed (Brazo B): la edad mediana fue de 59 años en ambas poblaciones de pacientes; la frecuencia de pacientes femeninos fue de un 45 % (Brazo A) frente a un 42 % (Brazo B); la frecuencia de pacientes de estado I de rendimiento de ECOG fue de un 62 % (Brazo A) frente a un 61 % (Brazo B); la frecuencia de pacientes con adenocarcinoma fue de un 95 % (Brazo A) frente a un 93 % (Brazo B); el tratamiento anterior con bevacizumab fue de un 8 % en ambas poblaciones de pacientes.

65 Basándose en análisis de futilidad del Comité de monitorización de datos (DMC) de PFS evaluada por investigador, la inscripción se detuvo después de randomizar 713/1300 pacientes planificados. Sin embargo, no se identificó ningún problema de seguridad. Los pacientes en curso no se cegaron y se continuó el seguimiento de acuerdo con el protocolo de ensayo clínico. El análisis de intención de tratamiento (ITT) posterior del punto final primario (PFS en

revisada centralmente) favoreció a los pacientes tratados con nintedanib (Brazo A) frente al placebo (Brazo B), con una PFS mediana de 4,4 para los pacientes tratados con nintedanib (Brazo A) frente a 3,4 meses para el placebo (Brazo B). Por lo tanto, se observó una mejora mediana de PFS de 1 mes en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo. El control de la enfermedad también mejoró de forma significativa en los pacientes tratados con nintedanib. El resultado se muestra en la Figura 6 y la Tabla 2. Sin embargo, no se descubrió ninguna diferencia en la supervivencia general (HR 1,01) en ambos brazos.

El tiempo t desde el inicio de la primera línea fue el único marcador clínico pronóstico y predictivo para la combinación de nintedanib de segunda línea en pacientes de NSCLC diagnosticados con adenocarcinoma. Se usaron ensayos de interacción e intervalos de confianza (CI) de un 95 % de coeficiente de riesgo (HR) para seleccionar un corte de 9 meses desde el inicio de la primera línea para definir la población diana ($t < 9\text{mo}$). Se observó un beneficio de 1,3 meses para los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo en la población de pacientes $t < 9\text{mo}$ en LUME LUNG 2, con una PFS mediana para los pacientes tratados con nintedanib (Brazo A) de 4,1 meses frente a 2,8 meses para el placebo (Brazo B). Además, se observó un beneficio de 1,3 meses para los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo en la población de pacientes $t < 9\text{mo}$ en LUME LUNG 2, con una OS mediana para los pacientes tratados con nintedanib (Brazo A) de 10,6 meses frente a 9,3 meses para el placebo (Brazo B). El resultado se muestra en la Figura 7 y la Tabla 2.

Conclusión

Se encontró el punto final primario incluso aunque el estudio se detuvo de forma prematura. El tratamiento con nintedanib + pemetrexed mejoró de forma significativa la supervivencia sin evolución (PFS) revisada centralmente frente al placebo + pemetrexed en pacientes con tumores de NSCLC avanzado tratados anteriormente con quimioterapia, y tuvo un perfil de seguridad razonable. Los datos y los resultados detallados adicionales se presentarán en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2013.

En línea con los descubrimientos de LUME LUNG 1, en LUME LUNG 2, nintedanib en combinación con pemetrexed mejoró adicionalmente la PFS evaluada independientemente en los pacientes de adenocarcinoma refractarios al platino (PFS mediana de 4,0 meses) en comparación con pemetrexed en combinación con placebo (PFS mediana de 2,8 meses).

Se validó un tiempo $t < 9$ meses en este ensayo de NSCLC como marcador clínico pronóstico y un marcador clínico predictivo de beneficio de nintedanib para los pacientes con adenocarcinoma más refractarios a la terapia de primera línea basada en platino.

Además, esos pacientes también mostraron una mejora en una medida de la calidad de vida del paciente. El tiempo para la degradación de la tos se prolongó de forma significativa para estos pacientes de rápida evolución, con una mejora mediana de tiempo de degradación de la tos de 3,7 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente al placebo (tiempo mediana para la degradación de la tos de 7,2 meses para los pacientes tratados con nintedanib + pemetrexed frente a 3,5 meses para los pacientes tratados con placebo + pemetrexed con una HR de 0,66 (CI: 0,47-0,93, $p = 0,0158$).

El efecto del marcador clínico que se ha descrito anteriormente fue más pronunciado para los pacientes con histología de adenocarcinoma en el estudio clínico independiente LUME LUNG 1 (validación externa basada en PFS evaluada centralmente y validación interna usando datos de OS).

Estos descubrimientos se han confirmado como un subgrupo especificado previamente con los datos finales de supervivencia general (OS) del estudio clínico LUME LUNG 1 (validación externa usando los datos finales de OS).

Se puede esperar que el beneficio anterior se confirme en las poblaciones de pacientes de NSCLC de rápida evolución de otros subtipos de histología distintos de la histología de adenocarcinoma, tales como los carcinomas de células escamosas, los carcinomas macrocíticos y los carcinomas indiferenciados. También se puede esperar que el beneficio anterior se confirme en las poblaciones de pacientes de NSCLC de rápida evolución de los subtipos de carcinoma de células escamosas, carcinoma macrocítico y carcinoma indiferenciado, seleccionadas con un corte de menos de 9 meses desde el inicio de la terapia de primera línea, tal como, por ejemplo, un corte de 4 o 6 meses desde el inicio de la terapia de primera línea (población diana de rápida evolución $t < 4\text{mo}$ o $t < 6\text{mo}$).

Los resultados del análisis estadístico de los dos ensayos clínicos LUME LUNG 1 (LL1) y LUME LUNG 2 (LL2) se resumen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Población de pacientes de NSCLC	Mejora de la PFS mediana y la OS mediana de nintedanib frente al placebo	Valores estadísticos		
		HR	CI del 95 %	p
LL1 todos (Fig. 2)	0,8 meses (PFS) 1 mes (OS)	0,85 0,94	0,75-0,96 0,83-1,05	0,0070 0,2720
LL1 células escamosas (Fig. 3)	0,4 meses(PFS) Ninguna (OS)	0,83 1,01	0,69-1,01 0,85-1,21	0,0569 0,8907
LL1 células escamosas gran carga tumoral (Fig. 3)	0,9 meses (PFS) 1,6 meses (OS)	0,71 0,82	0,56-0,91 0,65-1,04	0,0072 0,0995
LL1 adenocarcinoma (Fig. 4)	1,4 meses (PFS) 2,3 meses (OS)	0,84 0,83	0,71-1,00 0,70-0,99	0,0485 0,0359
LL1 adenocarcinoma t < 9mo (Fig. 5)	2,7 meses (PFS) 3 meses (OS)	0,68 0,75	0,54-0,84 0,60-0,92	0,0005 0,0073
LL2 todos (Fig. 6)	1 meses (PFS) Ninguna (OS)	0,84 1,01	0,70-1,00 0,85-1,21	0,0506 0,8940
LL2 adenocarcinoma t < 9mo (Fig. 7)	1,3 meses (PFS) 1,3 meses (OS)	0,79 0,87	0,63-1,00 0,69-1,10	0,0527 0,255

NSCLC, PFS, OS, HR, CI y p se definen en la sección de abreviaturas

Métodos estadísticos

5 Se usaron dos métodos estadísticos para la identificación de los subgrupos en los ensayos clínicos LUME LUNG 1 y 2, en concreto el método de reparto recursivo desarrollado por Hothorn *et al.* (Hothorn T *et al.*, Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework, Journal of Computational and Graphical Statistics, 2006, Volumen 15, Número 3, Páginas 651-674), incluyendo el ensayo de permutación desarrollado por Strasser y Weber (Helmut Strasser & Christian Weber, On the asymptotic theory of permutation statistics, Mathematical Methods of Statistics, 1999, Vol. 8, 220-250) y el enfoque de selección por etapas que explica Collett (D. Collett, Modelling Survival Data in Medical Research, Chapman & Hall/CRC, Londres, UK, 2ª edición, 2003). Con el fin de investigar si los factores de pronóstico identificados también estaban asociados a la respuesta al tratamiento con nintedanib, se aplicó un ensayo de interacción de tratamiento mediante covariable que explica Collett (D. Collett, Modelling Survival Data in Medical Research, Chapman & Hall/CRC, Londres, UK, 2ª edición, 2003).

15 En el caso de una interacción significativa entre tratamiento y una variable continua, se investigó no solo la categorización suministrada por el reparto recursivo sino que también se investigaron los coeficientes de riesgo HR (efecto del tratamiento) estimados globalmente para diferentes valores de la covariable de interacción. Se proporcionaron representaciones de este coeficiente de riesgo para la interacción de tratamiento y los correspondientes límites de CI del 95 % con el fin de presentar gráficamente la dependencia de efecto del tratamiento con la covariable de interacción.

20 Los valores de las covariables posteriores (o anteriores) para el punto de HR estimado son < 1 y para que el ancho del CI del 95 % fuera pequeño se consideró definir un subgrupo de pacientes con un mayor beneficio de tratamiento. Se usaron además representaciones de Kaplan-Meier y representaciones de Forrest para la representación gráfica de los resultados.

Realizaciones adicionales

30 Las enfermedades que se pueden tratar con el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en especial su forma de sal de monoetanosulfonato, cuando se usa solo u opcionalmente en combinación con otros principios farmacéuticamente activos y/u otros tratamientos, tales como, por ejemplo, radioterapia, son enfermedades que implican proliferación, migración o apoptosis celular de células de mieloma, angiogénesis o fibrosis.

35 En una realización preferente, la enfermedad comprende la presencia de un tumor.

40 En una realización más, la enfermedad es un tumor progresivo. Más específicamente, la enfermedad se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).

Como se ha indicado anteriormente, los tratamientos de la presente invención que se definen en el presente documento son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o un aumento de la permeabilidad vascular están presentes en una amplia diversidad de patologías que incluyen cáncer (incluyendo leucemia, sarcoma de Kaposi, linfoma mieloma múltiple, NSCLC, mesotelioma, cáncer de células renales, cáncer hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de ovario), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfodema, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos incluyendo degeneración macular relacionada con la edad.

Se puede conseguir un tratamiento de combinación de la presente invención como se define en el presente documento por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Se puede aplicar un tratamiento de combinación como se define en el presente documento como una terapia individual o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterapéutico o dirigido adicional además de un tratamiento de combinación de la invención. La cirugía puede comprender la etapa de extirpación tumoral parcial o completa antes, durante o después de la administración del tratamiento de combinación que se describe en el presente documento.

El tratamiento con agentes quimioterapéuticos tales como pemetrexed o nintedanib puede estar asociado a efectos adversos tales como mielosupresión y sucesos adversos gastrointestinales, incluyendo mucositis, diarrea, náuseas/vómitos y neutropenia. Para prevenir estas toxicidades, los pacientes pueden recibir medicación previa adecuada y medicación concomitante con dexametasona (o un régimen de corticosteroides equivalente), ácido fólico, vitamina B12, loperamida, metoclopramida, proclorperamida, o dimenhidrinato.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona distintas de las que ya se han descrito anteriormente en el presente documento pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido. Tales sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables tales como con haluros de hidrógeno o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio o potasio y sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio o magnesio.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos se pueden formular usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones adecuadas que se pueden usar dentro del ámbito de la presente invención ya se han descrito en la bibliografía y en los documentos de solicitud de patente relacionados con estos compuestos. Estas formulaciones se incorporan al presente documento por referencia.

En una realización de acuerdo con la presente invención, la formulación para el compuesto de fórmula A1 es una suspensión lipídica de la sustancia activa que comprende preferentemente un vehículo lipídico, un espesante y un agente de deslizamiento/solubilización, lo más preferentemente en la que el vehículo lipídico se selecciona entre glicéridos de aceite de maíz, dietilenglicol monoetil éter, etanol, glicerol, glicofurol, macroglicerolcaprilocaprato, macroglicerollinoleato, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polioxil aceite de ricino, polioxil aceite de ricino hidrogenado, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite de soja refinado, triacetina, citrato de trietilo, o las mezclas de los mismos, el espesante se selecciona entre excipientes que forman oleogeles, tales como sílice coloidal o bentonita, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, tales como polioxil aceite de ricino hidrogenado, macroglicerol-hidroxistearatos de aceites vegetales hidrogenados, macroglicerol-ricinoleato o grasas duras, y el agente de deslizamiento/solubilización se selecciona entre lecitina, que comprende además opcionalmente uno o más macrogliceroles, seleccionados preferentemente entre macroglicerol-hidroxistearato o macroglicerol-ricinoleato. La formulación de suspensión lipídica se puede preparar mediante métodos convencionales de producción de formulaciones conocidos en la bibliografía, es decir por mezcla de los ingredientes a una temperatura predeterminada y en un orden predeterminado para obtener una suspensión homogeneizada.

La formulación anterior se puede incorporar preferentemente a una cápsula farmacéutica, preferentemente una cápsula de gelatina blanda, caracterizada por que la vaina de la cápsula comprende, por ejemplo, glicerol como agente plastificante, o una gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), opcionalmente con sellado o ranurado. La forma de dosificación farmacéutica de cápsula se puede preparar mediante métodos convencionales de producción de cápsulas conocidos en la bibliografía. La cápsula de gelatina blanda se puede preparar mediante métodos convencionales de producción de cápsulas de gelatina blanda conocidos en la bibliografía.

La formulación definida anteriormente o la cápsula definida anteriormente se puede usar en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 mg a 4 mg de sustancia activa/kg de peso corporal.

Las cápsulas definidas anteriormente se pueden empaquetar en un recipiente de vidrio o un recipiente de plástico flexible adecuado, o en una bolsita de aluminio o una bolsa poli doble.

5 Las dosificaciones y las programaciones pueden variar de acuerdo con la patología particular y las condiciones generales del paciente. Las dosificaciones y las programaciones también pueden variar si, además de un tratamiento con un compuesto A de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. La programación se puede determinar por parte del médico practicante que está al cargo del tratamiento de cualquier paciente particular.

10 Se puede administrar radioterapia de acuerdo con las prácticas conocidas en la radioterapia clínica. Las dosificaciones de radiación ionizante serán las conocidas para su uso en radioterapia clínica.

15 El tamaño de la dosis de cada terapia que se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que se trata. Por lo tanto, la dosificación óptima se puede determinar por el médico practicante que está al cargo del tratamiento de cualquier paciente particular. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos de combinación con el fin de reducir la toxicidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Nintedanib para su uso en un método para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que ha recibido un tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib, método que comprende tratar dicho paciente con un régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el paciente que se trata se selecciona para el tratamiento basándose en que haya mostrado evolución del cáncer en un periodo de 9 meses o menos después del inicio de dicho tratamiento anterior.
- 10 2. Nintedanib para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento anterior con una terapia antitumoral distinta de nintedanib es un tratamiento monoterapéutico con un compuesto de platino, o un tratamiento de combinación de un compuesto de platino con uno o más agentes terapéuticos adicionales distintos de nintedanib, con o sin terapia adyuvante o neoadyuvante.
- 15 3. Nintedanib para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un régimen de tratamiento con nintedanib o esilato de nintedanib, cuando se usa solo o en una combinación separada, simultánea o secuencial con otros principios farmacéuticamente activos y/u otros tratamientos terapéuticos.
- 20 4. Nintedanib para su uso en un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el régimen de tratamiento que comprende la administración de nintedanib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un régimen de tratamiento de combinación con un fármaco anticancerígeno de plantas seleccionado entre docetaxel o paclitaxel, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o con un antifolato seleccionado entre pemetrexed o pralatrexato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25

Figura 1

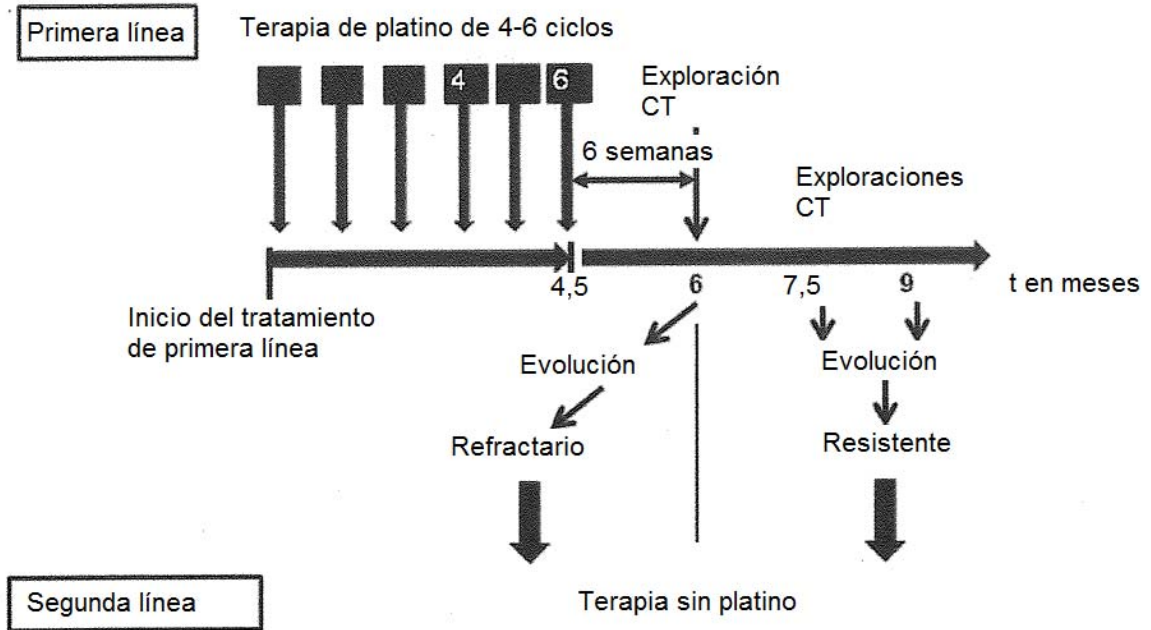


Figura 2

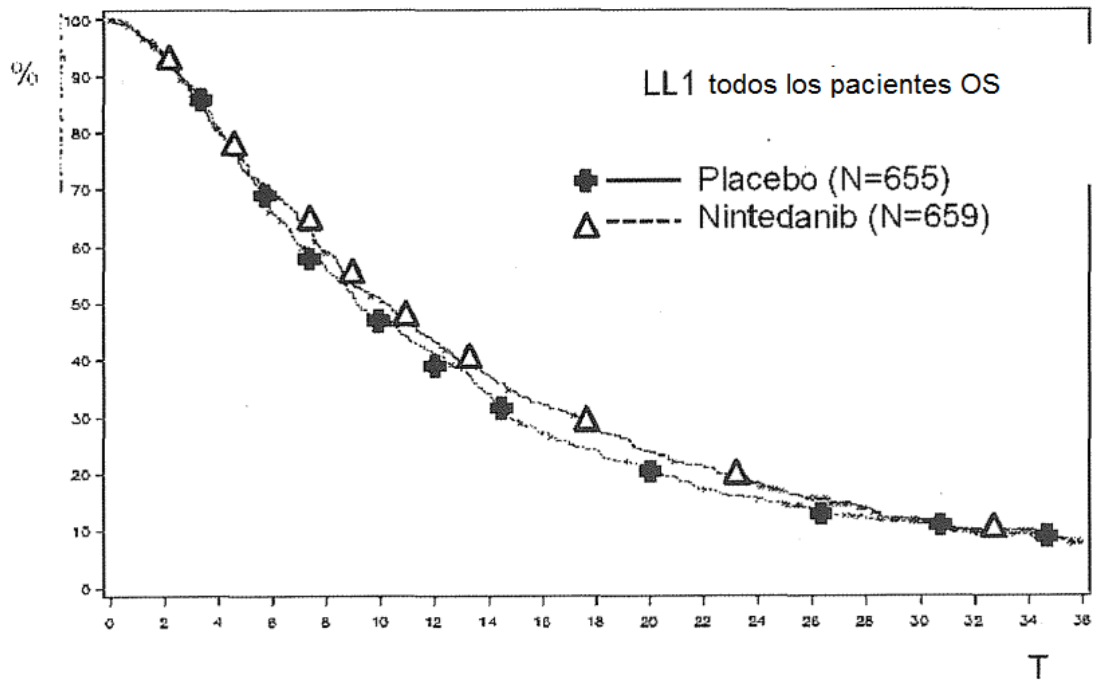
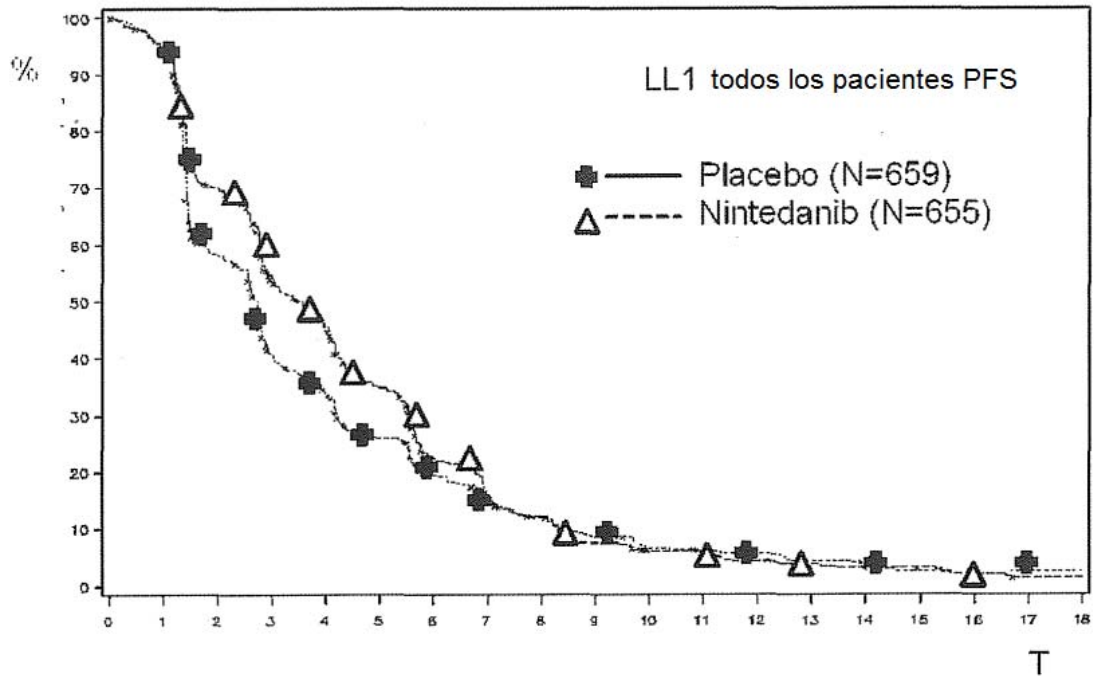


Figura 3

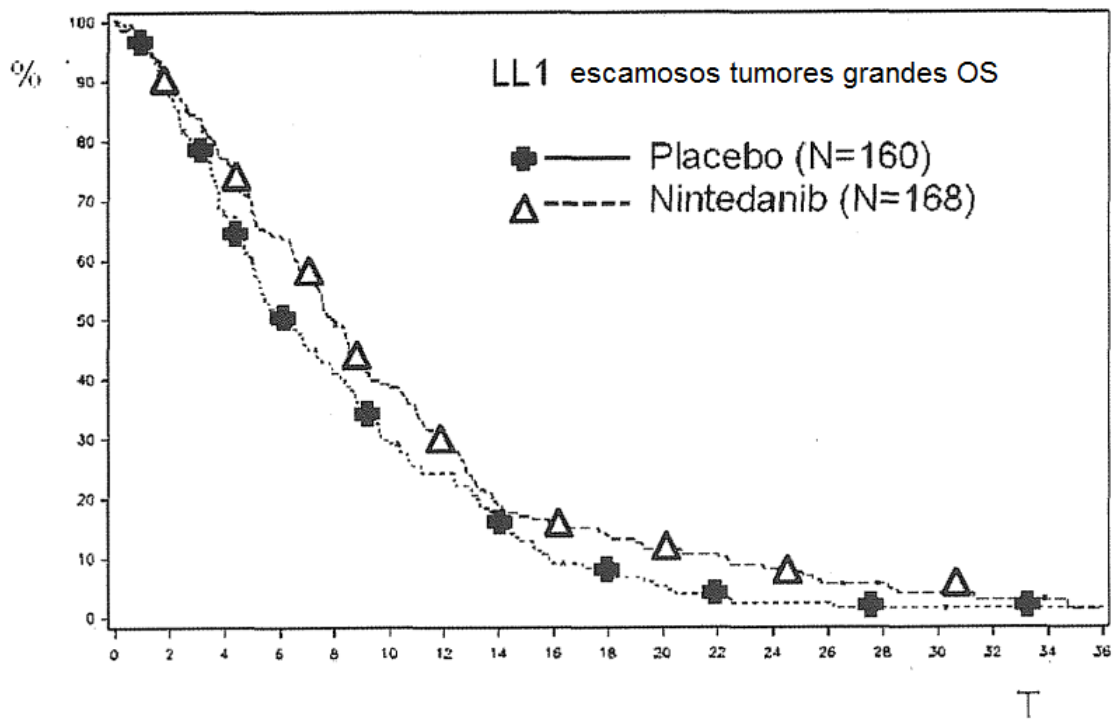
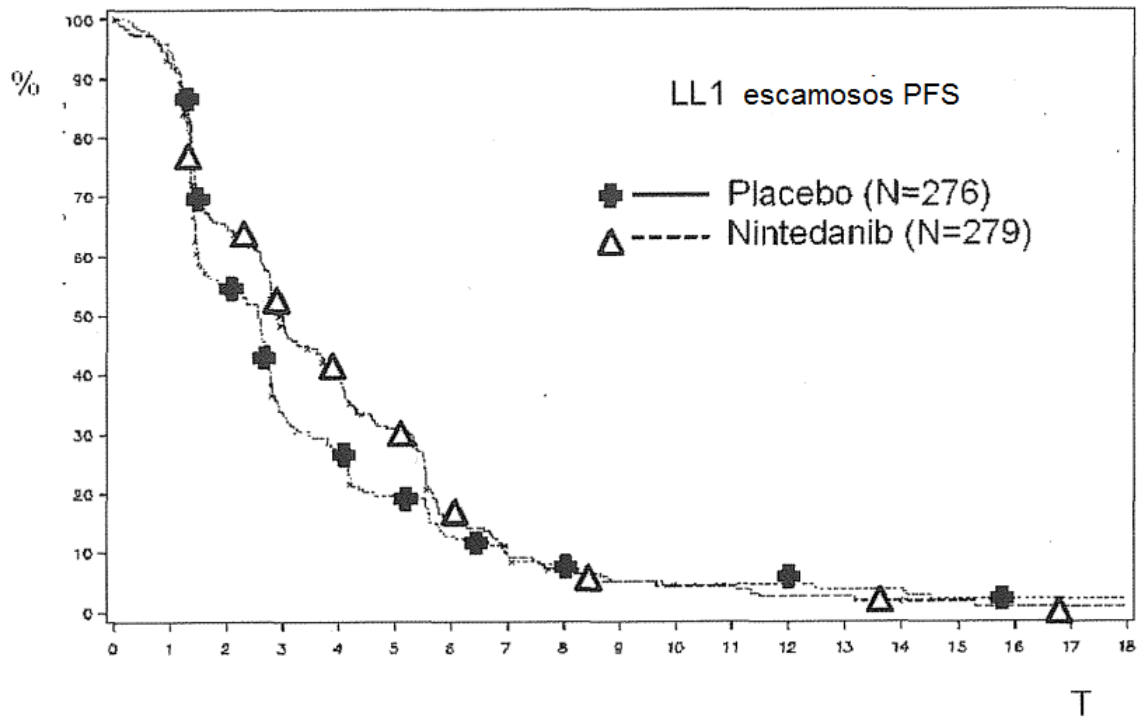


Figura 4

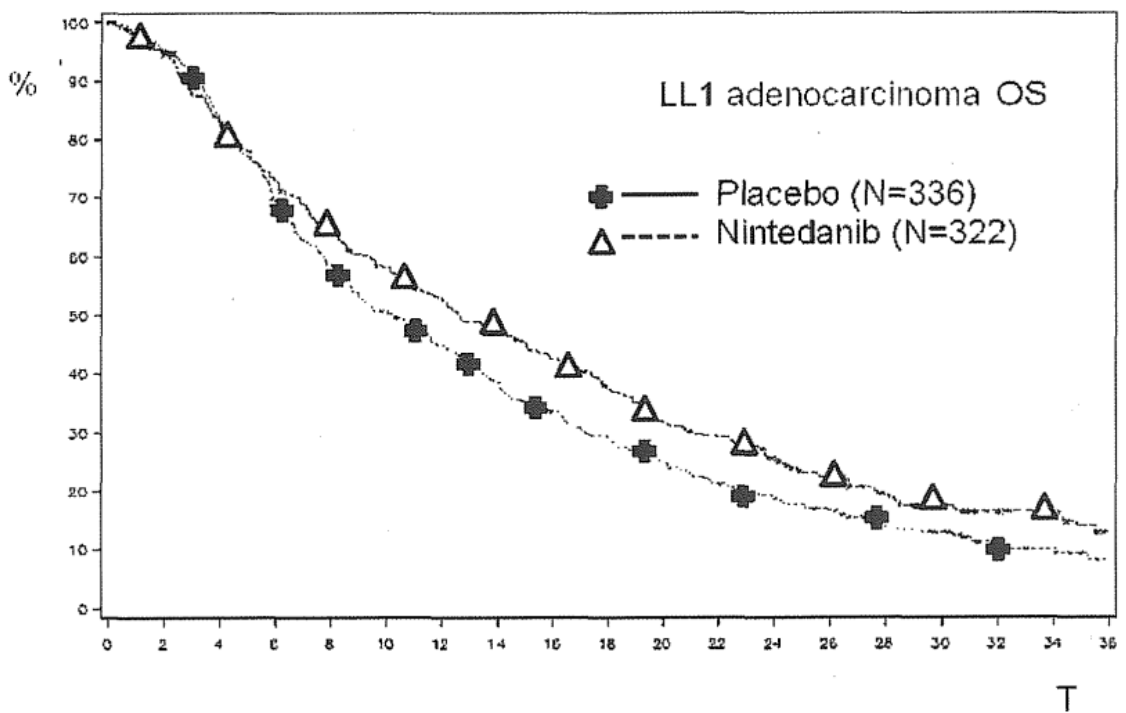
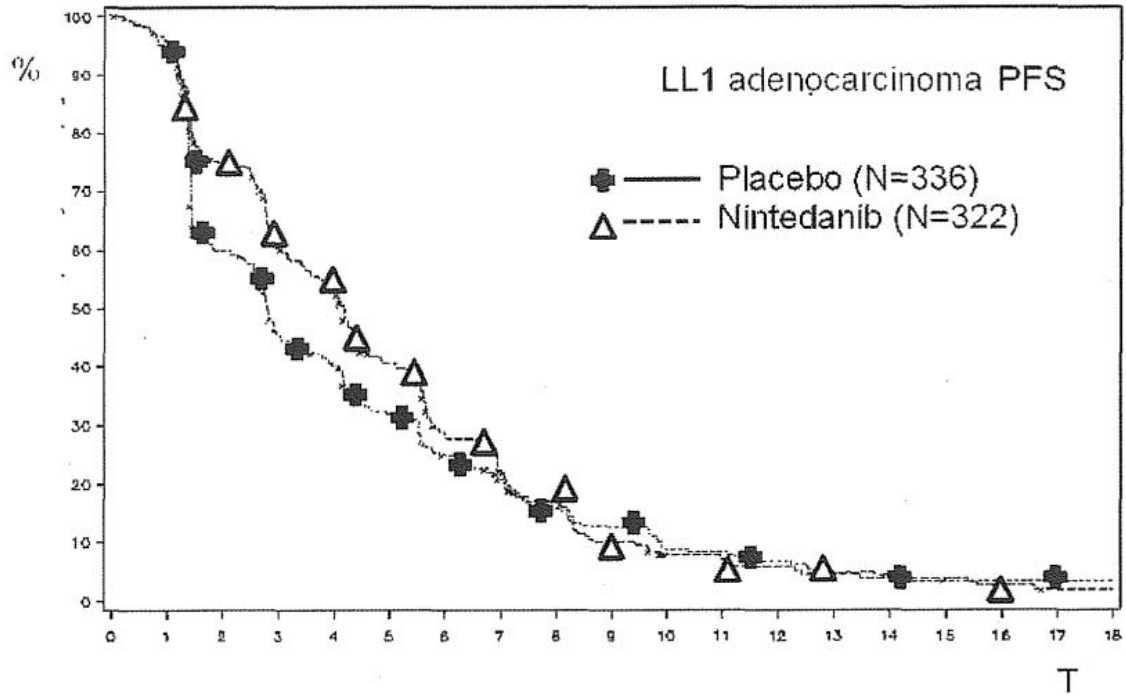


Figura 5

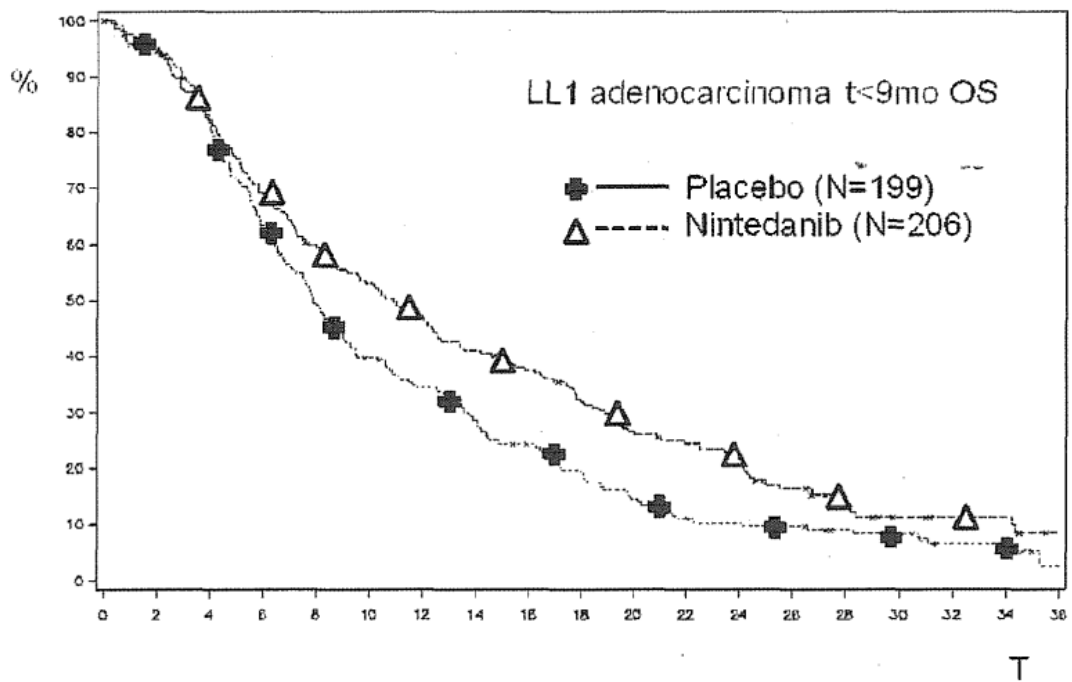
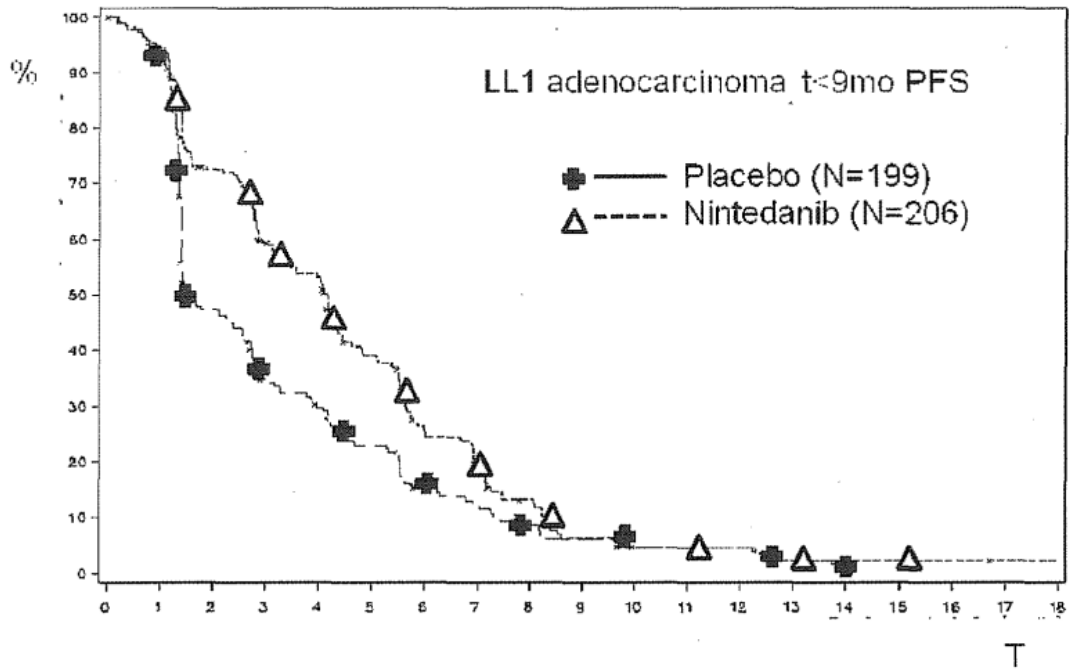


Figura 6

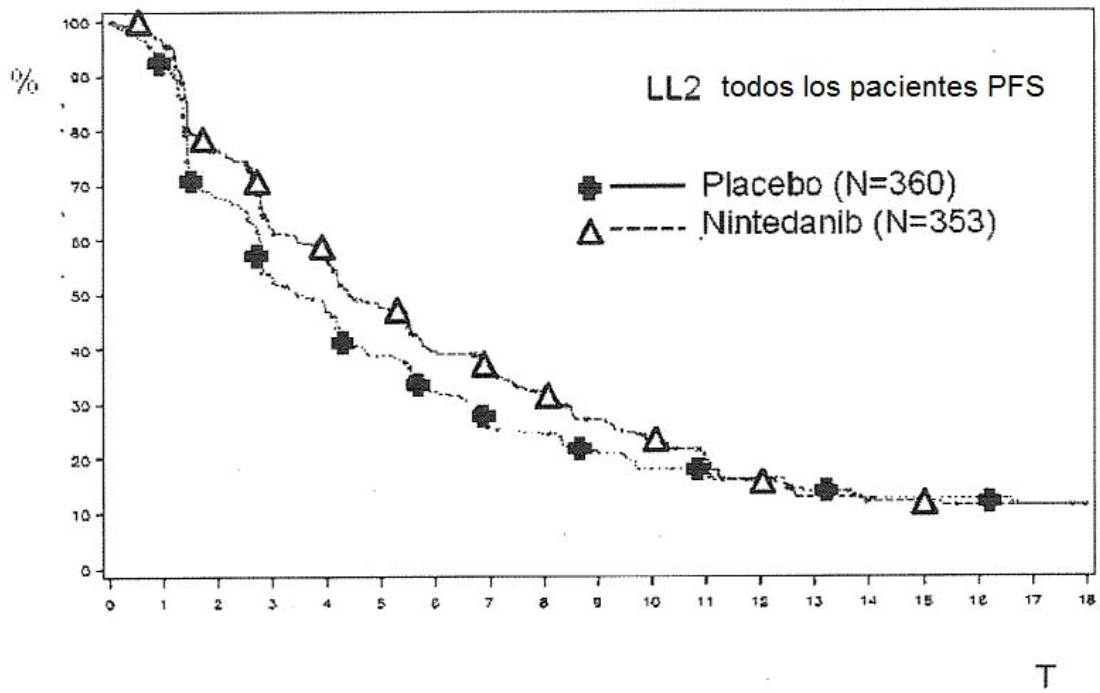


Figura 7

