

®
(OFEV®)

1 : ;
100 150 ();
: , 85%, (171), (322);
: , (172), (172);
: , (1520), (E 172).

100
«Boehringer
Ingelheim» «100».

150
«Boehringer
Ingelheim» «150».

AT L01X E31.

(- (FGFR) 1-3), Lyn (lyn), Src ((VEGFR) 1-3. (PDGFR) , Lck
1). ()- ' src) CSF1R (

in vitro

()

()

(INPULSIS-1 (1199,32) INPULSIS-2 (1199,34)).

(,) < 30 % ,
3:2 150

< 50 %

52

()
(SGRQ) 52-

()

(. . 1).

1.

INPULSIS-1, INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1	INPULSIS-2
		150		150		150
	204	309	219	329	423	638
¹ (SE) 52	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)

1		125,3		93,7		109,9
95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-		<0,0001		0,0002		<0,0001

1

SE –

52-

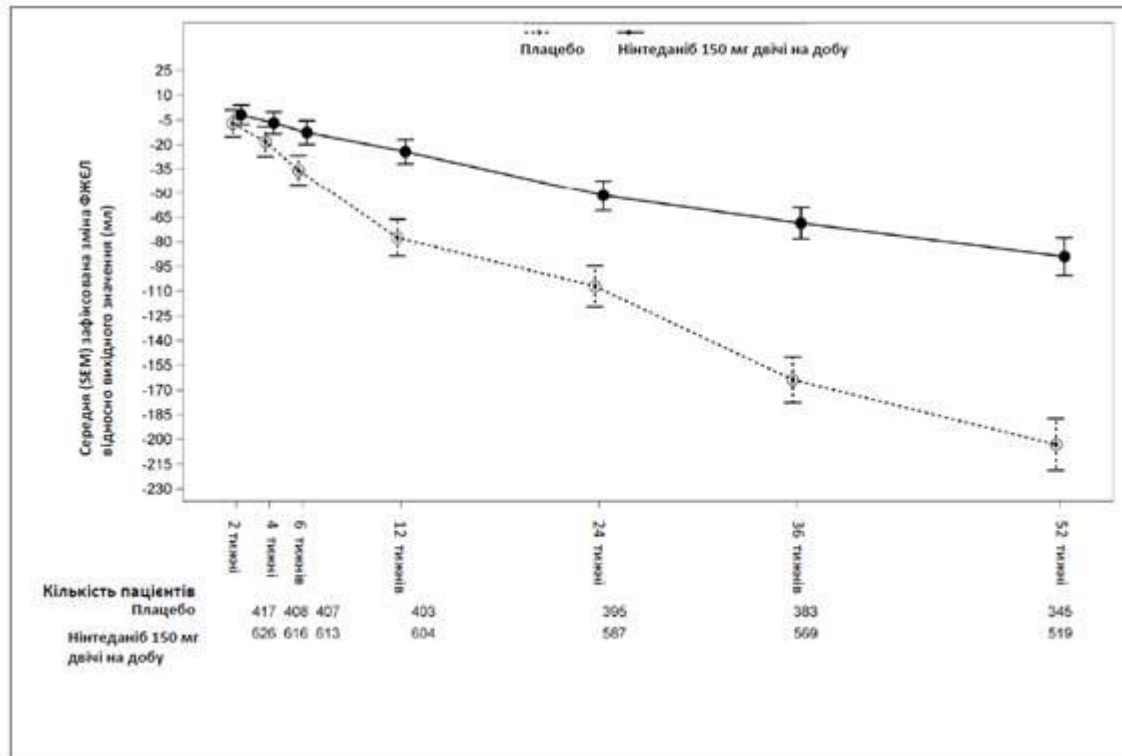
113,9 / (95% 69,2, 158,5)

INPULSIS-1 83,3 / (95% 37,6, 129,0)

INPULSIS-2.

. 1

INPULSIS-1 INPULSIS-2.



. 1. (SEM)

(),

INPULSIS-1 INPULSIS-2

INPULSIS

10% (. . 2).

%

5% (

),

2.

52-

INPULSIS-1, INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 INPULSIS-2,	
		150		150		150
	204	309	219	329	423	638
5%						
(%)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
1						
		1,85		1,79		1,84
95%		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p- 2		0,0010		0,0011		<0,0001
10%						
(%)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)

1						
		1,91		1,29		1,58
95%		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-	2	0,0007		0,1833		0,0007

1 , 52- 5 10%

%,

2

52-

(% 10 %)

INPULSIS

0,60,

40 %

%

10%

()

52

3.

INPULSIS-1, INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 INPULSIS-2,	
		150		150		150
	204	309	219	329	423	638
, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
	1					
p-	2	0,0001		0,0054		<0,0001
3		0,53		0,67		0,60

95%	(0,39, 0,72)	(0,51, 0,89)	(0,49, 0,74)
-----	--------------	--------------	--------------

1
2
3

SGRQ 52-

INPULSIS SGRQ 39,51 39,58
SGRQ 52- (3,53), (4,96),
-1,43 (95% : -3,09, 0,23; p=0,0923).
SGRQ,

INPULSIS

(. .4).

() 52
INPULSIS-1, INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 INPULSIS-2,	
		150		150		150
	204	309	219	329	423	638
N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
1						
p- 2		0,6728		0,0050		0,0823
3		1,15		0,38		0,64
3						
95%		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

1
2
3

(1,9%), 1 (5,7%), 52 ,

(HR) 0,32 (95% 0,16, 0,65; p=0,0010).

p=0,1399). (5,5%), (7,8%). « » ()

INPULSIS

52- HR – 0,70 (95% 0,43, 1,12;)

5.

() 52

INPULSIS-1,

INPULSIS-2

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 INPULSIS-2,	
		150		150		150
	204	309	219	329	423	638
N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
1						
p- 2		0,2880		0,2995		0,1399
3		0,63		0,74		0,70
95%		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

1 372 (52 ±7).

2

3

IV INJOURNEY,

150

:

150
150

12

105

801

12-

() 12

- 13,3 (17,4)

(n = 48),

- 40,9 (31,4)

(n = 44).

III (INBUILD).

(10%,

5% < 10%

10%)

24
- 30% < 80%

45%

DLco —

663

1:1

150 2 /
17,4

15,6

52

412

2 ()

251

2

:

()

() ()

52

(K-BILD)

52

52

52

([; .- .] 65,8 (9,8; 27-87)

69,0%
(26,1%),
(17,2%)

(15,6; 42-137).
(25,6%),
(12,2%).

(18,9%),

()
(6),

52

57,0%.

6.

() 52

		150
	331	332
1 () 52	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)

1		107,0
95%		(65,4; 148,5)
p-		< 0,0001

1

[]

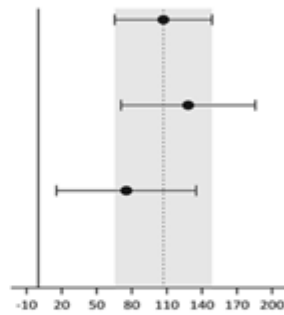
(- 0,2268) (. 2).

.2.

() 52

	N проаналізовано		Розрахунок (95% ДІ)	р-значення
	Плацебо	Нінтеданіб 150 2 р/д		
Загальна Популяція	331	332	107,0 (65,4; 148,5)	<0,001
Спільна первинна популяція (пацієнти з ЗПГ-подібною фіброзною картиною на КТВРЗ)	206	206	128,2 (70,8; 185,6)	<0,001
Додаткова популяція (пацієнти з іншими фіброзними картинами на КТВРЗ)	125	126	75,2 (15,5; 135,0)	<0,001

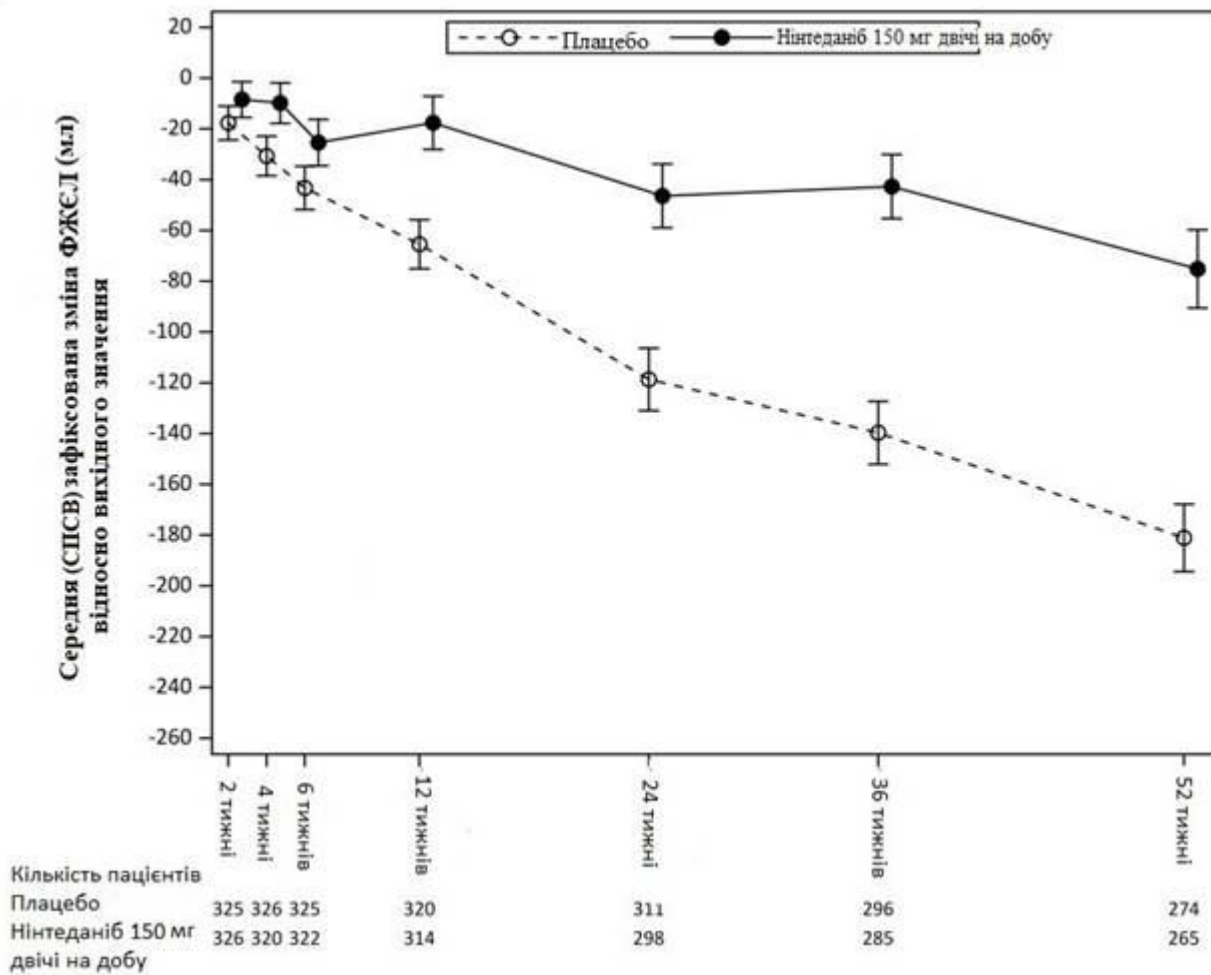
*номінальне р-значення (p=0,014)



На користь Плацебо На користь Нінтеданібу 150 2 р/д
 Нінтеданіб 150 2 р/д – різниця з плацебо за скоригованою швидкістю зниження ФЖЄЛ (мл) протягом 52 тижнів та 95% довірчий інтервал

(%)

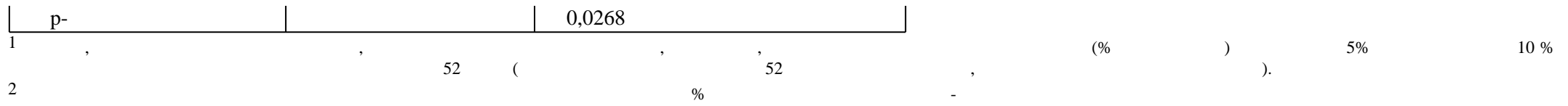
.3



, 52 (-2,62%), (-5,86%). (%) (52 3,24 (95% : 2,09; 4,40; <0,0001). , , % , 5%, 10% (. 7). . 7.

() 52

		150
	331	332
5%		
(%) ,	104 (31,4)	158 (47,6)
2		2,01
95%		(1,46; 2,76)
p-		<0,0001
10%		
(%) ,	169 (51,1)	197 (59,3)
2		1,42
95%		(1,04; 1,94)

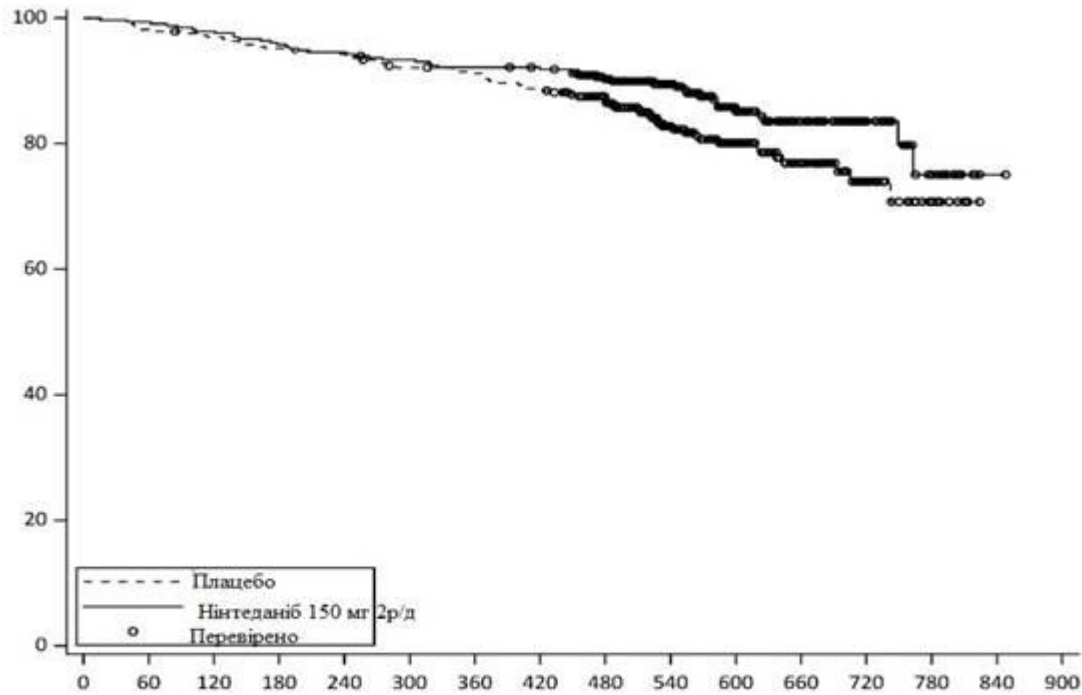


19,6% . 0,67 (95% : 0,46, 0,98; = 0,0387), 33% 13,9%

(.4).

.4.

Оцінка Кеплана-Мейєра до першого загострення або смерті (%)



Час до першого загострення ІЗЛ або смерті (дні)

Група ризику		331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Пляцебо	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	
Нінтеданіб 150 мг 2 р/д	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

2 / -

INBUILD	(35,2%)	0,78 (95% CI: 0,50, 1,21; p = 0,2594)
L-PF	(34%)	0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; p = 0,0003)
K-BILD	(52)	-0,79 (95% CI: -0,31; 2,98; p = 0,1115)
L-PF	(52)	4,28 (95% CI: -3,53; ...)

6,14; - 0,92; = 0,0081).
 L-PF 52 - 1,84 4,25 .
 - 6,09 (95% : - 9,65; - 2,53; = 0,0008).
 () (-).

III (SENSCIS).

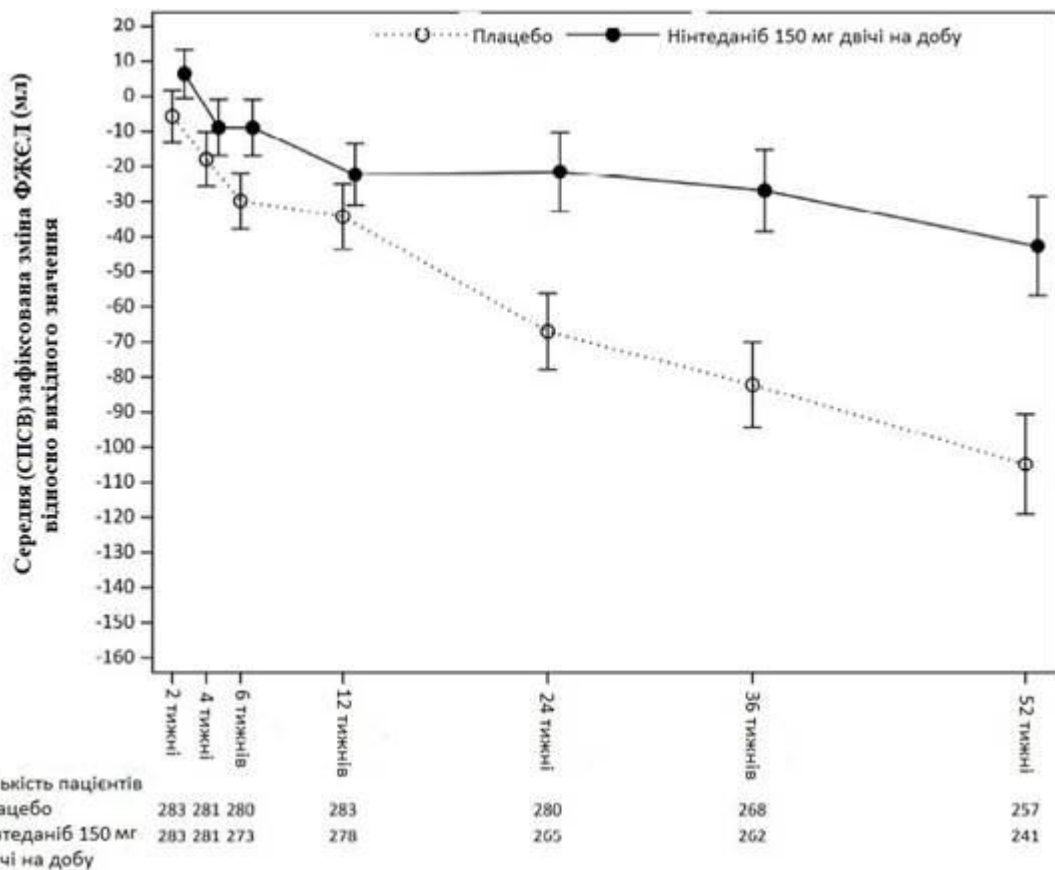
2013 , () 12 / . 580
 1:1 150 , 52 .
 576 . (ATA).
 « » 100 (15,4 ; 14,5).
 () 52 .
 (mRSS) 52
 (SGRQ) 52 .
 75,2 % (, - .)) 54 (12,2; 20 – 79) . 51,9
 % () ; 48,1% – ()
 « » 3,49 (1,7) . 49,0 % .
 , .
 () 52 (41,0) , , ,
 (8), 43,8 % .

() 52

		150
,	288	287
1 () 52	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
1		41,0
95%		(2,9, 79,0)
p-		<0,05

(, ,). 52- (.5 9)
 % 52 (, 10),
 > 5% (20,6% 28,5% , =0,65, p=0,0287).
 (16,7% 18,1% , =0,91, p=0,6842). 52 > 10%

100 (SENSICIS) ,
 52 .
 .5: () () 52



	()	52
		150
,	288	288
()	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
¹ () 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
1		46.4
95%		(8,1; 84,7)
p-		<0,05

(MMRM)

ATA,

52).

	(%)	52
		150
,	288	287
¹ () 52	-2.6 (0,4)	-1,4 (0,4)
1		1,15
95%		(0,09; 2,21)
p-		<0,05

ATA,

(%)

),

(-1,96 (95 % -2,48, -1,45)).

mRSS 52

(mRSS) 52

(-2,17 (95 % -2,69, -1,65))

-0,21 (95 % -0,94, 0,53; p = 0,5785).

(SGRQ) 52

SGRQ 52

(0,81 (95% -0,92, 2,55))

(-0,88 (95 % -2,58, 0,82)).

1,69 (95 % -0,73, 4,12; p = 0,1711).

(N = 10; 3,5 %)

(N = 9; 3,1 %).

1,16 (95 % 0,47, 2,84; p = 0,7535).

QT

QT/
200 QT;

15 200
QT

3,615–6,078).

(0,5–8).

2–4

100

4,69% (90% :

(50–450

150–300

).

20%

(t_{max}) – 2,00

;

(: 95,3–152,5%),
– 3,98).

(V_{ss}): 1050

(gCV) 45,0%).

in vitro

97,8%.

0,869.

(BIBF 1202).

BIBF 1202

-5'-

(UGT), UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 UGT 1A10,

BIBF 1202.

CYP

;

CYP

3A4.

ADME

5%,

CYP,

25%.

, BIBF

in vitro CYP-

BIBF 1202

CYP,

CYP

CYP

CYP.

(1390 / , gCV – 28,8%).

0,05%

(gCV – 31,5%),

– 1,4% (gCV – 24,2%); 20 / (gCV – 32,6%). [14C]-
 (0,649% (gCV – 26,3%)). (93,4% , gCV – 2,61%).
 10 15 (gCV 50%). (90%) 4 .

/
 , () ()
). C_{max}
 C_{max} 1,04 , AUC – 1,38 .

P (P-gp). « *in vitro* » OATP-1B1,
 OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 MRP-2. BCRP. *In vitro* ,
 OCT-1, BCRP P-gp, , ,
 OCT-1.

, - () (N=1 191) , (,) ,
), () , ; , , ,
 (. « »).
 . 45- AUC_{ss} 16%, 76- 13%
 62 . , 29-85 ; 75
 5% . 20–25%, 65 . 75
 71,5 . 25%, 100 (95-) 19% 50 (5-) AUC_{ss}
 (33–50 % , 16 % , – 16–22 % ,
 () . ;

AUC 2,2 (90% 1,3–3,7 C_{max} 90% 1,2–3,8 AUC C_{max} 7,6
 (90% 4,4–13,2) 8,7 (B
 – ’)
 C_{max} (90% 5,7–13,1) AUC (90% 5,7–13,1) .
 (C – ’) .
 (N = 20) . 1 150 801 (.
) . 2 7 801 801
 1 150 801 (N = 17) .
 96 % (70–131 %) (n = 12) [90% ()] C_{max} AUC_{0-tz} 93 % (57–151 %) .
) 97 % (86–110%) 95 % (86–106%) C_{max,ss} AUC_{ss}) . 2 (n = 12) , (90 %
) .
 (. « ») .

. 150 (90% ()) 125 103 % (86 – 124%) 99 % (91 – 107%) C_{max} AUC_{0-tz} .
 (n=13), , / .
 , - - , (. «
 ») .
 . () . ()
 (. « ») . () (-) .
 (. « ») .

P- (P-gp)

P-gp (. «
, C_{max} 1,83 .
P-gp)) .

»).

P-gp (, ,)

(CYP)

CYP

»).

BIBF 1202)

P-gp.

CYP (. «
CYP, .

(BIBF 1202 –

(. «

»).

.

-

(. «
(. «
3 .

»).

(, ,)

(100

) (150) .

(. «

»).

2,1 % 1,4 %

(, ,) ,

(100

)

(150

).

»). (B ') (C ') (. «
('). (. « » « (')
(. « » « . »)

- () . « »] 3
() (150) (100),
(« »). - () ,
(65), (.
« »).

_____ / (.
« »). (.
/ / (. «
»).

_____ (VEGFR) ,
, ... ,
(, , ,)
) . , ,

_____ (2,5 % 0,7 % INBUILD; 0,7 % INPULSIS; 0,9 %
0,9 % 0,7 %

SENSCIS).
(0,5 %),
INBUILD
SENSCIS

INPULSIS

(1,6 %)

: 0,9 %

: 0,7 %

0,9 %

, 0,7 %

(0,7 %)

(VEGF)

0,3%

4

(INBUILD² / / ²,
SENSCIS.

INBUILD

(« »).

INBUILD,

« ».

).

(. « . »).

QT

QT

»).

QT,

(. «

QT.

1,2 ;1

150

- 1,8 .

.1

100

3

(. « »),

(0,5%

).

(150

),

150 , 12 . 100
 150 , 300 .
 (. « » , « »)
 (150 ') (100 ') .
 100 , (. (100) ,
 (150) . (. (.
 « ») () 3 ,
 (100) , (150 ') (. «
 » , « ») .

(_ 65)

« . ») 75 (.
 (< 30 / .) , .
 12 (- ') (100 -
 ')
 (B C - ') (C - ') (.
 (B - ') (C - ') (.

« . »).

(18) . .

600

:
INPULSIS

600

21

()

11

($\geq 1/10$);

($\geq 1/100$ < $1/10$);

($\geq 1/1\ 000$ < $1/100$);

« MedDRA

($\geq 1/10\ 000$ < $1/1\ 000$);

(< $1/10\ 000$),

(

11.

	()	(-).	()

(. « »)			

(. « . »)

3

« »).

12.

(.

12

52

	INPULSIS		INBULD		SENSCIS	
	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
,	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
,	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

INPULSIS

(. « »)

13,6 %

22,6%

2,6%

INBUILD

5,7%
13,2 %

3,1%

SENSCIS

«

» «

».

(10,3 % INBUILD; 11,1% 7,8 % 8,3 % INPULSIS; 11,1 % SENSISCIS). 12,7 %
1,4 % 0,7 % INPULSIS; 0,9% SENSISCIS). 1,5% (1,3 % INBUILD; 1,4 %
%
/

25°C,

10

, 6

/Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

173, 55216,
Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Germany.