

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991818 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.05

(22) Дата подачи заявки
2018.02.02

(51) Int. Cl. A61K 31/498 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ РАКА

(31) 62/455211; 17209098.7

(32) 2017.02.06; 2017.12.20

(33) US; EP

(86) PCT/EP2018/052694

(87) WO 2018/141921 2018.08.09

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Стейкенс Ким (BE), Перес Руиксо
Хуан Хосе (ES), Де Порре Питер Мари
З. (BE), Эведхэни Энджели Нарайан
(US), Лорьо Иоанн (FR), Сифкер-
Радтке Арлен О. (BE)

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

(57) В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака с помощью эрдафитиниба.

A1

201991818

201991818

A1

ЛЕЧЕНИЕ РАКА

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с высоким потенциалом ответа с ограничением при этом токсических эффектов, таких как, например, токсические эффекты в отношении ногтей.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное воздействие эрдафитиниба с ограничением при этом потенциальных токсических эффектов.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с высокой частотой объективных ответов, в частности, с частотой объективных ответов по меньшей мере 40%, в частности, с частотой объективных ответов по меньшей мере 40% у пациентов, имеющих рак, которые не проходили химиотерапию, с частотой объективных ответов по меньшей мере 40% у пациентов, имеющих рак, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после одной предыдущей линии химиотерапии, с частотой объективных ответов по меньшей мере 40% у пациентов, имеющих рак, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после двух или более предыдущих линий химиотерапии.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба с коротким периодом времени ответа, в частности, со средним периодом времени ответа менее 2 месяцев.

Описание фигур

Фигура 1 представляет схему испытания для многоцентрового, открытого испытания фазы 2 для оценки эффективности и безопасности эрдафитиниба у субъектов с метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, содержащим выбранные генетические изменения FGFR (рецептора фактора роста фибробластов) (транслокации и мутации FGFR).

Фигура 2 представляет каскадную диаграмму максимального процентного снижения относительно исходного уровня суммы диаметров целевых очагов поражения у пациентов, которых лечили согласно схеме 8 мг эрдафитиниба непрерывно (схема 3 испытания фазы 2 (фиг. 1)). М, мутация *FGFR*; Т, транслокация *FGFR*.

Подробное описание изобретения

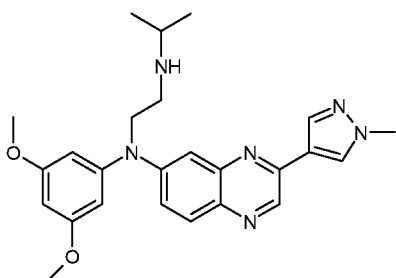
В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное

воздействие эрдафитиниба уже в течение первого цикла лечения (установленного, например, как первые 28 дней лечения или первый 21 день лечения, в частности, при введении дозы каждый день непрерывно), а также в течение последующих циклов лечения (установленных, например, как 28 дней/цикл или 21 день/цикл, в частности, при введении дозы каждый день непрерывно) с ограничением при этом потенциальных токсических эффектов.

В настоящем изобретении предусмотрено лечение рака с помощью эрдафитиниба, которое обеспечивает максимальное воздействие эрдафитиниба и обеспечивает у субъекта, нуждающегося в приеме эрдафитиниба, быстрое достижение целевого диапазона фосфатов в сыворотке крови, в частности, диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, с сохранением под контролем связанных с фосфатами токсических эффектов.

Эрдафитиниб или N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин представляет собой тирозинкиназный ингибитор рецептора фактора роста пан-фибробластов (FGFR 1,2,3,4).

Химическая структура эрдафитиниба представляет собой:



Уровни фосфатов в сыворотке крови могут представлять целевой фармакодинамический маркер, указывающий на целевой захват FGFR эрдафитинибом. Уровни фосфатов в сыворотке крови, вероятно, повышаются при целевом захвате. Но уровни фосфатов в сыворотке крови необходимо контролировать для минимизации, или устранения, или контроля острой и длительной гиперфосфатемии.

Было обнаружено, что большая часть пациентов отвечает на лечение с помощью эрдафитиниба, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $\geq 5,5$ мг/дл.

В одном варианте осуществления часть пациентов, демонстрирующая частоту объективных ответов, составляет, в зависимости от типа рака, по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более

65%.

В одном варианте осуществления воздействие эрдафитиниба является таковым, что оно обеспечивает частоту объективных ответов, в зависимости от типа рака, по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, составляют $\geq 5,5$ мг/дл, в частности, находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл и или в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, при воздействии эрдафитиниба с обеспечением частоты объективных ответов, в зависимости от типа рака, по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают частоту объективных ответов по меньшей мере 15%, или 20%, или 25%, или 30%, или 35%, или 40%, или 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более 65%.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак, в частности, уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают частоту объективных ответов, которая составляет по меньшей мере 40%, в частности, составляет приблизительно 40%, составляет приблизительно 41%, составляет приблизительно 42%, составляет приблизительно 43%, составляет приблизительно 44%, составляет приблизительно 45%, составляет приблизительно 46%, составляет приблизительно 47%, составляет приблизительно 48%, составляет приблизительно 49%, составляет приблизительно 50%. В частности, частота объективных ответов находится в диапазоне от 40% до 50%, или в диапазоне от 40% до

45%, или в диапазоне от 42% до 45%,

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, в частности, уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, частота объективных ответов при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения дозы, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 40%, в частности, составляет приблизительно 40%, составляет приблизительно 41%, составляет приблизительно 42%, составляет приблизительно 43%, составляет приблизительно 44%, составляет приблизительно 45%, составляет приблизительно 46%, составляет приблизительно 47%, составляет приблизительно 48%, составляет приблизительно 49%, составляет приблизительно 50%. В частности, частота объективных ответов находится в диапазоне от 40% до 50%, или в диапазоне от 40% до 45%, или в диапазоне от 42% до 45%,

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают среднюю продолжительность ответа по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак, в частности, уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают среднюю продолжительность ответа по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, средняя продолжительность ответа находится в

диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, в частности, уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, средняя продолжительность ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения дозы, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или составляет приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, средняя продолжительность ответа находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, обеспечивают медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания, составляющий по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак, в частности, уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания, составляющий по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, в частности, уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания при воздействии эрдафитиниба согласно схемам введения дозы, раскрытым в данном документе, составляет по меньшей мере 4 месяца, или по меньшей мере 5 месяцев, или по меньшей мере 6 месяцев, или по меньшей мере 7 месяцев, или составляет приблизительно 4 месяца, или приблизительно 5 месяцев, или приблизительно 6 месяцев, или приблизительно 7 месяцев. В частности, медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания находится в диапазоне от 4 месяцев до 7 месяцев.

Медианный период ответа в отношении способов лечения рака, описанных в данном документе, или путей применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанных в данном документе, или эрдафитиниба для применения в лечении рака, описанного в данном документе, является очень коротким. В одном варианте осуществления средний период ответа составляет менее 2 месяцев, в частности, менее 1,5 месяца, в частности, около 1,4 месяца.

В одном варианте осуществления способы лечения рака, описанные в данном документе, или пути применения для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, описанные в данном документе, или эрдафитиниб для применения в лечении рака, описанный в данном документе, где рак представляет собой уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак, в частности, уротелиальный рак, метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с выбранными генетическими изменениями FGFR, обеспечивают медианный период ответа менее 2 месяцев, в частности, менее 1,5 месяца, в частности, около 1,4 месяца.

В одном варианте осуществления у пациентов с уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, в частности, уротелиальным раком, метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком с выбранными генетическими изменениями FGFR, медианный период ответа при воздействии эрдафитиниба согласно схемам

введения дозы, раскрытым в данном документе, составляет менее 2 месяцев, в частности, менее 1,5 месяца, в частности, около 1,4 месяца.

Неожиданно было обнаружено, что ответ в отношении средств лечения рака, описанных в данном документе, в частности, лечения уротелиального рака, метастазирующего или хирургически нерезектабельного уротелиального рака, в частности, уротелиального рака, метастазирующего или хирургически нерезектабельного уротелиального рака с выбранными генетическими изменениями FGFR, не зависит от количества предыдущих линий лечения, полученных пациентом, например, пациент, который ранее не подвергался химиотерапии, в частности, пациент, который ранее не подвергался химиотерапии и которому не подошел цисплатин, пациент, у которого наблюдалось прогрессирование заболевания после одной предыдущей линии химиотерапии, или пациент, у которого имелось прогрессирование заболевания после двух или более предыдущих линий химиотерапии. В одном варианте осуществления ответ в отношении лечения сходен у пациентов с различным количеством полученных предыдущих линий химиотерапии, например, у пациента, который ранее не подвергался химиотерапии, в частности, пациента, который ранее не подвергался химиотерапии и которому не подошел цисплатин, пациента, у которого имелось прогрессирование заболевания после одной предыдущей линии химиотерапии, или пациент, у которого имелось прогрессирование заболевания после двух или более предыдущих линий химиотерапии. В одном варианте осуществления ответ в отношении средств лечения рака у пациентов с предыдущей линией химиотерапии, например, у пациента, у которого имелось прогрессирование заболевания после одной предыдущей линии химиотерапии, или пациента, у которого имелось прогрессирование заболевания после двух или более предыдущих линий химиотерапии, не является хуже, чем у пациентов, которые ранее не подвергались химиотерапии.

Было обнаружено, что уровни фосфатов в сыворотке крови, составляющие ≥ 7 мг/дл, в частности, > 9 мг/дл, могут обуславливать временное прерывание лечения с помощью эрдафитиниба или регулирование дозы эрдафитиниба (снижение дозы).

В одном варианте осуществления временное прерывание приема эрдафитиниба представляет собой прерывание введения эрдафитиниба, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не

станут $< 5,5$ мг/дл.

В одном варианте осуществления временное прерывание приема эрдафитиниба представляет собой прерывание введения эрдафитиниба, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не станут < 7 мг/дл.

Было обнаружено, что эффективное и безопасное лечение с помощью эрдафитиниба представляет собой введение эрдафитиниба в терапевтически эффективной дозе, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от $5,5$ мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне от $5,5$ мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл.

Уровни фосфатов в сыворотке крови можно измерить с применением коммерчески доступных наборов, таких как, например, набор для анализа фосфатов ab65622 (колориметрический) (Abcam).

Было обнаружено, что при дозе 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно (каждый день, без прерывания лечения, без дробного введения, если в контексте не указано иное), потенциал для субъекта, нуждающегося в введении эрдафитиниба, в частности, пациента, имеющего рак, достижения или пересечения уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих $5,5$ мг/дл, повышается с минимизацией при этом необходимости в прерывании лечения или снижении дозы вследствие потенциальных связанных с лекарственным средством неблагоприятных явлений.

Было обнаружено, что при дозе 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих $5,5$ мг/дл, можно достигнуть в первом цикле (установленном, например, как первые 28 дней или первый 21 день) лечения с помощью эрдафитиниба. Было обнаружено, что при дозе 8 мг эрдафитиниба ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, потенциал для субъекта, нуждающегося в введении эрдафитиниба, в частности, для пациента, имеющего рак, достаточно быстрого в течение первого цикла (например, в день 14 ± 2 лечения) лечения эрдафитинибом достижения или пересечения уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих $5,5$ мг/дл, повышается с обеспечением максимального эффективного лечения с минимизацией в то же время необходимости в прерывании лечения или снижении дозы вследствие потенциальных связанных с лекарственным средством неблагоприятных явлений.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в

частности, пациента, имеющего рак, контролируют.

В одном варианте осуществления в сыворотке крови субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в частности, пациента, имеющего рак, контролируют уровни фосфатов и контролируют раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, который демонстрируется у субъекта, нуждающегося в лечении с помощью эрдафитиниба, в частности, пациента, имеющего рак.

В одном варианте осуществления раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, предусматривает ксеростомию или стоматит/мукозит, сухость кожи, сухость глаз, токсичность в отношении ногтей 3 степени или выше (или 2 степени при длительности более 1 недели) или токсический эффект в отношении глаз 2 степени или выше (кератит, центральная серозная ретинопатия/отслоения клеток пигментного эпителиа сетчатки). Раннее возникновение токсического эффекта может обуславливать прерывание лечения или снижение дозы. Это остается на усмотрение врача и может зависеть от состояния заболевания пациента.

В одном варианте осуществления раннее возникновение токсического эффекта или раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, как описано в данном документе, означает клинически значимый токсический эффект, рассматриваемый в отношении ингибиторов FGFR в целом или эрдафитиниба конкретно, обычно рассматриваемый как 3 степени или выше, который состоит из одного или нескольких из следующего: стоматит/мукозит, сухость кожи, сухость глаз, токсический эффект в отношении ногтей или специфический токсический эффект в отношении глаз (кератит, или ретинопатия, также описанная как центральная серозная ретинопатия, отслоение сетчатки, отек сетчатки, отслоение клеток пигментного эпителия сетчатки, хориоретинопатия), или который относится к другому значимому токсическому эффекту, рассматриваемому в отношении ингибиторов FGFR в целом или в отношении эрдафитиниба конкретно. Раннее возникновение токсического эффекта может обуславливать прерывание лечения или снижение дозы. Это остается на усмотрение врача и может зависеть от состояния заболевания пациента.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при

этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно. Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в

сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот

день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови достигли в течение первого цикла введения эрдафитиниба (длительность цикла лечения установлена, например, как первые 28 дней введения или первый 21 день введения, и уровни фосфатов в сыворотке оценивали на 28^{ой} день или примерно в этот день, или на 21^{ый} день или примерно в этот день, или на 14^{ый} день введения или примерно в этот день) диапазона от 5,5 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл. В одном варианте осуществления количество эрдафитиниба составляет 8 мг, в частности, 8 мг ежедневно, вводимое непрерывно.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Регулирование дозы можно выполнять на основе уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемом токсическом эффекте или его отсутствии.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно. Регулирование дозы можно выполнять на основе уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемом токсическом эффекте или его отсутствии.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Регулирование дозы можно выполнять на основе уровня фосфатов в сыворотке крови и наблюдаемом токсическом эффекте или его отсутствии.

Во время лечения с помощью эрдафитиниба в дозе 8 мг

ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, уровни фосфатов в сыворотке крови можно контролировать. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, тогда дозу эрдафитиниба можно повышать, можно повышать до 9 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

Во время лечения с помощью эрдафитиниба в дозе 8 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, уровни фосфатов в сыворотке крови можно контролировать. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, или составляют ≤ 9 мг/дл, тогда дозу эрдафитиниба можно повышать, можно повышать до 9 мг ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, при этом лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно, и при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в

сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, где эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, и при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу или нет, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, продолжают лечение субъекта с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, в частности, в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, в частности, в день 14 ± 2 , более конкретно, в день 14, то лечение временно прерывают, пока уровни

фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 7 мг/дл до < 9 мг/дл и включая эти значения, ежедневное количество, предпочтительно количество для введения один раз в день эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг, при этом необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В случае устойчивых уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих ≥ 10 мг/дл в течение > 2 недель, лечение прерывают окончательно, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают окончательно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем

лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта и контролирование раннего возникновения токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного у субъекта, и, когда уровни в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, ежедневное количество, предпочтительно количество, вводимое один раз в день, эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, в отношении субъекта сохраняют лечение с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно

контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта и контролирование раннего возникновения токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного у субъекта, и, когда уровни в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, ежедневное количество, предпочтительно количество, вводимое один раз в день, эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, ежедневное количество, предпочтительно количество, вводимое раз в день, эрдафитиниба, вводимого непрерывно, повышают до 9 мг, при этом необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно

контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом способ включает контролирование уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта, и где 9 мг вводят субъекту, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом 9 мг вводят субъекту, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют < 7 мг/дл или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют в день 14 ± 2 , в частности, в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 9 мг эрдафитиниба ежедневно,

в частности, один раз в день, непрерывно, при этом 9 мг вводят субъекту, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 9 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом 9 мг вводят пациенту, имеющему рак, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного субъекта составляют < 7 мг/дл или когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и раннее возникновение токсического эффекта не продемонстрировано при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и раннее возникновение токсического эффекта не продемонстрировано, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака, у пациента, имеющего рак, где лекарственный

препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, продолжают лечение субъекта с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственное средство содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно

повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно повышают до 9 мг, при этом необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют, и контролируют раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного пациентом с раком, и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для

ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, продолжают лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 5,5 мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 5,5 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного, в частности, один раз в день, введения непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют, и контролируют раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного пациентом с раком, и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови

находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг, при этом необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом лекарственный препарат вводят пациенту, имеющему рак, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14

введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом лекарственный препарат вводят пациенту, имеющему рак, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом лекарственный препарат вводят пациенту, имеющему рак, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в

течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 9 мг, и при этом лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом лекарственный препарат вводят пациенту, имеющему рак, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и раннее возникновение токсического эффекта не продемонстрировано, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови у пациента, имеющего рак, контролируют и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни

фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, продолжают лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке

снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови пациента, имеющего рак, контролируют, и контролируют раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного у пациента, имеющего рак,, и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, продолжают лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, или ежедневную непрерывную дозу регулируют до < 8 мг, в частности, лечение временно прерывают, в частности, до тех пор, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови

измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют ≥ 7 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, при этом уровни фосфатов в сыворотке крови у пациента, имеющего рак, контролируют, и контролируют раннее возникновение токсического эффекта, связанного с ингибиторами FGFR в целом или с эрдафитинибом конкретно, продемонстрированного у пациента, имеющего рак,, и, когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба, вводимое ежедневно, предпочтительно один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови повышаются до > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, в частности, лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке снова не станут < 7 мг/дл, и при уровне фосфатов в сыворотке крови, составляющем ниже 7 мг/дл, ежедневную непрерывную дозу регулируют до такой же или более низкой ежедневной дозы. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба. В одном

варианте осуществления, когда уровни фосфатов в сыворотке составляют > 9 мг/дл, лечение временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно,

на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, при этом эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно, когда уровни фосфатов в сыворотке крови указанного пациента составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта при лечении с помощью 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно. Когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и раннее возникновение токсического эффекта не продемонстрировано, можно начинать одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке

крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения уровни фосфатов в сыворотке крови (для определения того, можно ли повышать количество эрдафитиниба с 8 мг ежедневно до 9 мг ежедневно) оценивают, когда достигнуты равновесные уровни концентрации эрдафитиниба в плазме крови и фосфатов в сыворотке крови.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, можно ли повышать количество эрдафитиниба с 8 мг ежедневно до 9 мг ежедневно, оценивают в день лечения в течение первого цикла лечения эрдафитинибом, в частности, в примерно день 14 ± 2 лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, в день 14 лечения с помощью эрдафитиниба (день 14 цикла 1 лечения с помощью эрдафитиниба). В одном варианте осуществления цикл составляет 21 день. В одном варианте осуществления цикл составляет 28 дней.

Ежедневное количество эрдафитиниба, указанное в данном документе, можно вводить посредством одной фармацевтической композиции или посредством более чем одной фармацевтической композиции. Лекарственный препарат, указанный в данном документе, может содержать одну фармацевтическую композицию или более чем одну фармацевтическую композицию. В одном варианте осуществления дозу 8 мг эрдафитиниба можно вводить в виде 2 составов, в частности, 2 таблеток, каждая из которых содержит 4 мг эрдафитиниба. В одном варианте осуществления дозу 9 мг эрдафитиниба можно вводить в виде 3 составов, в частности, 3 таблеток, каждая из которых содержит 3 мг эрдафитиниба.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на 14 день введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, эрдафитиниб далее вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно; и когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при

этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на 14 день введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб далее вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к способу лечения рака, при этом способ включает:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на 14 день введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не

продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно; а когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышаются до 9 мг;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, продолжается лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем возобновляется лечение с помощью эрдафитиниба с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг; а когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно,

на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, продолжают лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к применению эрдафитиниба для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака у пациента, имеющего рак, где

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственный препарат предназначен для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, количество эрдафитиниба в лекарственном препарате для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышают до 9 мг; а когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл,

необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, где

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, эрдафитиниб далее вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем возобновляется лечение с помощью эрдафитиниба с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, где

а) эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно; и когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинают одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, где

а) эрдафитиниб вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб далее вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического

эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 3.

Настоящее изобретение относится к эрдафитинибу для применения в лечении рака у пациента, имеющего рак, где

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 7 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, или когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно; а когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, необязательно начинается одновременное лечение с помощью фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют > 9 мг/дл, и не продемонстрировано раннее возникновение токсического эффекта, лечение с помощью эрдафитиниба временно прерывается, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 7 мг/дл, а затем лечение с помощью эрдафитиниба возобновляется с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови во время дальнейшего введения эрдафитиниба можно контролировать согласно таблице 4.

Следует понимать, что способы лечения и пути применения, описанные в данном документе, основываются на уровнях фосфатов в качестве фармакодинамического маркера, но их можно изменять или ограничивать на основе токсического эффекта. В одном варианте

осуществления лечение или пути применения изменяют или ограничивают, как описано в таблице 1.

Таблица 1. Модификации дозы эрдафитиниба на основе токсического эффекта.

Степень токсичности	Действие	Модификация дозы после анализа неблагоприятного явления
1	Нет	Продолжение введения той же дозы
2	Нет или рассмотрение прерывания лечения	При прерывании возобновление с применением той же дозы или 1 дозы меньше, при необходимости
3	Прерывание введения лекарственного средства	Возобновление при 1 или 2 дозах меньше или прекращение в зависимости от степени восстановления.
4	Прерывание введения лекарственного средства	Прекращение

Если прерывают прием эрдафитиниба, в частности, прерывают на 1 неделю или дольше по причине связанного с лекарственным средством токсического эффекта, его можно повторно вводить или при таком же уровне дозы, или вначале при пониженном уровне дозы после восстановления от последствий токсического эффекта. В одном варианте осуществления уровни снижения дозы эрдафитиниба являются такими, как описано в таблице 2. Второе снижение дозы можно осуществлять после второго возникновения связанного с лекарственным средством токсического эффекта, в частности, как описано в таблице 2.

Таблица 2. Уровни снижения дозы эрдафитиниба

Категория	Без повышения дозы	С повышением дозы
	Доза	Доза
Исходная доза	8 мг	8 мг

Повышение дозы	Нет	9 мг
1-ое снижение дозы	6 мг	8 мг
2-ое снижение дозы	5 мг	6 мг
3-е снижение дозы	4 мг	5 мг
4-ое снижение дозы	прекращение	4 мг
5-ое снижение дозы		прекращение

Следует понимать, что в случае если следует прекратить лечение с помощью эрдафитиниба или его введение, например, если от приема эрдафитиниба необходимо воздерживаться в течение более 28 дней вследствие связанного с лекарственным средством неблагоприятного явления, после чего не удалось восстановиться до приемлемого уровня (≤ 1 степени или обратно до исходного уровня для негематологической токсичности), на усмотрение врача остается, продолжать ли лечение, если пациент получил пользу от лечения и врач может показать, что продолжение лечение с помощью эрдафитиниба находится в интересах пациента. Если эрдафитиниб вводили при пониженной дозе, и последствия неблагоприятного явления, которое было причиной для этого снижения дозы, разрешились, дозу можно снова увеличивать до следующего более высокого уровня, если пациент получал пользу в результате лечения и врач может показать, что повторное увеличение дозы эрдафитиниба находится в интересах пациента.

Следует понимать, что пациентам с любой степенью токсического эффекта (степени 1–4) следует обеспечивать симптоматическое лечение при необходимости.

В одном варианте осуществления, если лечение с помощью эрдафитиниба прерывают, как описано в данном документе, и контролируют уровни фосфатов в сыворотке крови, пока они не вернутся до указанных уровней, оценку фосфатов в сыворотке крови проводят по меньшей мере еженедельно.

В одном варианте осуществления, если лечение с помощью эрдафитиниба прерывают по причине гиперфосфатемии, как описано в данном документе, период прерывания составляет приблизительно 7

дней, в частности, составляет 7 дней.

Следует понимать, что когда измеряют уровни фосфатов в сыворотке крови в качестве фармакодинамического маркера для определения того, повышать ли исходную дозу 8 мг эрдафитиниба, в частности, измеряют на некоторый день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба, уровни фосфатов во время лечения с помощью эрдафитиниба можно контролировать далее. В одном варианте осуществления клинический контроль уровней фосфатов в сыворотке крови осуществляют, как представлено в таблице 3.

Таблица 3. Руководство для контроля повышения уровня фосфатов в сыворотке крови

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль эрдафитиниба
< 5,5 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
5,5–6,9 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
7,0–9,0 мг/дл	Приостановка введения эрдафитиниба, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не возвратится к < 5,5 мг/дл. Возобновление лечения при том же уровне дозы. Снижение дозы можно выполнять, если имеются клинические показания
> 9,0 мг/дл	Приостановка лечения с помощью эрдафитиниба, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не возвратится к < 5,5 мг/дл. Возобновление лечения при более низкой дозе (например, первом пониженном уровне дозы или втором пониженном уровне дозы), если имеются клинические показания
>10,0 мг/дл, и/или значительное изменение исходного уровня почечной функции, и/или	Введение эрдафитиниба следует прекратить полностью, но можно повторно вводить в более низкой дозе, в случае если субъект извлекает клиническую пользу, и возобновление приема лекарственного

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль эрдафитиниба
гипокальциемия уровня	3 средства находится в интересах пациента.

В одном варианте осуществления клинический контроль уровней фосфатов в сыворотке крови осуществляют, как представлено в таблице 4.

Таблица 4. Руководство для контроля повышения уровня фосфатов в сыворотке крови

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль эрдафитиниба
< 5,5 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
5,5–6,9 мг/дл	Продолжение введения эрдафитиниба
7,0–9,0 мг/дл	Продолжение лечения с помощью эрдафитиниба. Снижение дозы можно выполнять, если имеются клинические показания.
> 9,0 мг/дл–10 мг/дл	Приостановка лечения с помощью эрдафитиниба, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не возвратится к < 7,0 мг/дл (рекомендовано еженедельное тестирование). Возобновление лечения при том же уровне дозы. Снижение дозы можно выполнять, если имеются клинические показания.
>10,0 мг/дл	Приостановка лечения с помощью эрдафитиниба, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не возвратится к < 7,0 мг/дл (рекомендовано еженедельное тестирование). Возобновление лечения при более низкой дозе (например, первом пониженном уровне дозы или втором пониженном уровне дозы), если имеются клинические показания. Если гиперфосфатемия (≥ 10 мг/дл) длится в течение >2 недель, прием эрдафитиниба

	следует прекратить полностью.
Значительное изменение исходного уровня почечной функции и гипокальциемия 3 степени	Введение эрдафитиниба следует прекратить полностью, но можно повторно вводить в более низкой дозе, в случае если субъект извлекает клиническую пользу, и возобновление приема лекарственного средства находится в интересах пациента.

Следует понимать, что для борьбы с повышенным уровнем фосфатов могут быть предписаны ограничения по ежедневному потреблению фосфатов.

Следует понимать, что для борьбы с повышенным уровнем фосфатов пациентам может быть необходим одновременный прием фосфатсвязывающего средства, такого как, например, севеламер фосфат.

Оценки ответов опухолей, как указано в данном документе, проводили согласно "Критериям оценки ответа при солидных опухолях" (RECIST) версии 1.1.

Настоящее изобретение также относится к упаковке, содержащей состав на основе эрдафитиниба и письменную информацию, например, буклет для пациента по схемам введения дозы, описанным в данном документе.

В одном варианте осуществления рак, указанный в данном документе, представляет собой рак, опосредованный FGFR-киназой.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря.

В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному.

В одном варианте осуществления рак представляет собой плоскоклеточную NSCLC (немелкоклеточную карциному легкого), в частности, плоскоклеточную NSCLC (немелкоклеточную карциному легкого), содержащую выбранные генетические изменения FGFR, в частности, лечение рака у пациента с плоскоклеточной NSCLC (немелкоклеточной карциномой легкого), содержащей выбранные генетические изменения FGFR, после рецидива после стандартной терапии.

В одном варианте осуществления рак представляет собой

гепатоцеллюлярный рак, предусматривающий амплификацию или избыточную экспрессию FGF19.

В одном варианте осуществления рак представляет собой холангиокарциному, в частности, на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному.

В одном варианте осуществления рак представляет собой уротелиальный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак.

В одном варианте осуществления рак представляет собой уротелиальный рак на поздней стадии с выбранными генетическими изменениями FGFR, в частности, лечение рака у пациента с уротелиальным раком на поздней стадии с выбранными генетическими изменениями FGFR, у которого имелось прогрессирование заболевания во время или после одного предыдущего средства лечения.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак легких, в частности, немелкоклеточную карциному легкого.

В одном варианте осуществления рак выбран из аденокистозной карциномы, мукоэпидермоидной карциномы, фолликулярной тиреоидной карциномы, карциномы молочной железы, саркомы Юинга, мелкокруглоклеточных опухолей костей, синовиальной саркомы, мультиформной глиомы, пилоидной астроцитомы, рака легкого, светлоклеточной карциномы почки, рака мочевого пузыря, рака простаты, рака яичника, колоректального рака.

В одном варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому, в частности, множественную миелому, положительную по транслокации t(4;14).

В одном варианте осуществления рак представляет собой немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, в частности, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями).

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода или рак головы и шеи.

В одном варианте осуществления рак представляет собой рак желудка.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, содержащие геномные изменения FGFR (например, транслокации, слияния и/или

мутации), в частности, виды рака, содержащие геномные изменения FGFR (например, транслокации, слияния и/или мутации), чувствительные к эрдафитинибу, например, рак мочевого пузыря с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или уротелиальный рак с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или холангиокарциному с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями), или холангиокарциному на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному с геномными изменениями FGFR (например, транслокациями, слияниями и/или мутациями).

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, содержащие изменения, выбранные из следующих слияний: FGFR3:TACC3 v1; FGFR3:TACC3 v3; FGFR3:TACC3 Intron; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6 и FGFR2:OFD1.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака со слиянием или транслокацией FGFR3-TACC3, например, рак мочевого пузыря с транслокацией FGFR3-TACC3, или уротелиальный рак с транслокацией FGFR3-TACC3, или метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак с транслокацией FGFR3-TACC3.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой виды рака, содержащие изменения, выбранные из следующих мутаций гена FGFR3: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.

В одном варианте осуществления виды рака, указанные в данном документе, представляют собой рак мочевого пузыря, или уротелиальный рак, или метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак, содержащие по меньшей мере одну из следующих мутаций гена FGFR3: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C.

В одном варианте осуществления пути применения или способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в частности, у пациента, имеющего рак, указанные в данном документе, представляют собой применение или лечение у пациента с метастазирующей или хирургически нерезектабельной уротелиальной карциномой, опухоли у которого содержат выбранные геномные

изменения FGFR, у которого не было результата во время или после по меньшей мере одной линии предыдущей системной химиотерапии, или в течение 12 месяцев неoadъювантной или адъювантной химиотерапии, или не проходившего химиотерапию, но которому не подходит цисплатин.

В одном варианте осуществления пути применения или способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в частности, у пациента, имеющего рак, как указано в данном документе, представляют собой применение или лечение у пациента с уротелиальным раком I подтипа люминального кластера.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в виде фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте осуществления вводят эрдафитиниб (основание).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в виде фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующей 8 мг эквивалента основания или соответствующей 9 мг эквивалента основания.

Соли можно получать, например, с помощью реакции эрдафитиниба с подходящей кислотой в подходящем растворителе.

Соли присоединения кислоты могут быть образованы с кислотами, как неорганическими, так и органическими. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, хлористоводородной, йодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изэтионовой, фумаровой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилата), этансульфоновой, нафталинсульфоновой, валериановой, уксусной, пропановой, масляной, малоновой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Другая группа солей присоединения кислоты включает соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой, аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себаценовой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в форме сольвата. Используемый в данном документе термин "сольват" означает физическую связь эрдафитиниба с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая связь подразумевает различную степень ионного и ковалентного связывания, включая

водородную связь. В некоторых случаях сольват будет способен к выделению, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин "сольват" охватывает как жидкофазовые, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры растворителей, которые могут образовывать сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этилацетат, уксусную кислоту или этаноламин и т. п.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут быть важными для способов получения вещества (например, для его очистки), хранения вещества (например, его стабильности) и облегчения обработки вещества и зачастую образуются как часть стадий выделения или очистки при химическом синтезе. Специалист в данной области сможет определить посредством стандартных и длительно используемых методик, образовался ли гидрат или другой сольват при условиях выделения или условиях очистки, используемых для получения данного соединения. Примеры таких методик включают в себя термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, монокристаллическую рентгеновскую кристаллографию или рентгеновскую порошковую дифрактометрию) и ЯМР твердого тела (SS-NMR, также известный как ЯМР с вращением образца под магическим углом или MAS-NMR). Такие методики являются такой же частью стандартного аналитического инструментария квалифицированного химика, как ЯМР, IR, HPLC и MS. В качестве альтернативы квалифицированный специалист сможет при необходимости сформировать сольват с использованием условий кристаллизации, которые предусматривают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут быть использованы для установления формирования сольватов. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с соединениями, такими как циклодекстрины, или комплексы с металлами).

В одном варианте осуществления цикл лечения при использовании в данном документе представляет собой 28-дневный цикл.

В одном варианте осуществления пациент, в частности, пациент с раком, или субъект, нуждающийся в лечении с помощью

эрдафитиниба, при использовании в данном документе представляет собой человека.

Подразумевается, что термин "приблизительно" в связи с числовым значением имеет его обычное значение в контексте числового значения. При необходимости слово "приблизительно" можно заменять числовым значением $\pm 10\%$, или $\pm 5\%$, или $\pm 2\%$, или $\pm 1\%$.

Все документы, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры

Продолжающееся многоцентровое открытое исследование 2 фазы (NCT02365597)

Многоцентровое открытое исследование 2 фазы проводят для оценки эффективности и безопасности эрдафитиниба у субъектов с метастатическим или хирургически нерезектабельным уротелиальным раком, содержащим выбранные генетические изменения FGFR (транслокации или мутации FGFR).

Исследование включает фазу скрининга (молекулярный скрининг в любой момент времени перед введением первой дозы и скрининг при исследовании в течение 30 дней после введения первой дозы), фазу лечения и фазу последующего наблюдения после лечения. Фаза лечения включает период от введения первой дозы до визита по окончании лечения. Фаза последующего наблюдения будет длиться, пока субъект не умрет, не отзовет согласие, не будет потерян контакт для последующего наблюдения или не наступит конец исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

Средство лечения при исследовании вводят при 28-дневных циклах. Перед промежуточным анализом 1 имели место 2 схемы лечения. Пациентов рандомизировали 1:1 для 28-дневных циклов, чтобы они следовали 2 схемам, пока не выбрали схему для дальнейшего исследования: схема 1 (10 мг один раз в день с интервалами (7 дней приема/7 дней без приема)); схема 2 (6 мг один раз в день, непрерывно). После промежуточного анализа 1 и на основе результатов фармакокинетического и фармакодинамического моделирования, связывающего схему введения дозы эрдафитиниба и уровни фосфатов в сыворотке крови, протокол изменяли с повышением исходной дозы до 8 мг/день при введении дозы непрерывно (схема 3) с повышением дозы до 9 мг/день на 14 день у пациентов, у которых не были достигнуты целевые уровни фосфатов в сыворотке крови на данный момент времени (пациенты с

уровнями фосфатов в сыворотке крови $< 5,5$ мг/дл), и у которых не наблюдали связанных с лечением неблагоприятных явлений). Значения снижения дозы на основе наблюдаемого токсического эффекта (связанных с лечением неблагоприятных явлений (TRAE)) предусматривали в протоколе.

См. на фигуре 1 схему исследования 2 фазы.

Пациенты

Пациенты, которых включили в исследование, представляли собой взрослых людей с измеряемым уротелиальным раком согласно "Критериям оценки ответа при солидных опухолях" версии 1.1.

Требовалось, чтобы пациенты имели по меньшей мере 1 мутацию или слияние FGFR2/FGFR3 во время центрального лабораторного тестирования РНК фиксированных в формалине, залитых парафином образцов опухолей с применением собственного анализа.

У пациентов прогрессировало заболевание во время или после по меньшей мере 1 линии предыдущей системной химиотерапии или в течение менее 12 месяцев неoadъювантной или адъювантной химиотерапии.

На основе критериев протокола подходили пациенты, не проходившие химиотерапию, которым не подошел цисплатин. Непригодность цисплатина, показана на основе нарушения почечной функции, определенной как 1) скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./ $1,73$ м² с помощью 24-часового измерения мочи; 2) рассчитанная по Кокрофту-Голту; или 3) периферическая нейропатия 2 степени или выше ("Общая терминология критериев нежелательных явлений" [СТСАС] версия 4.0 (Национальный институт рака. СТСАС v4.0. NCI, NIN, DHHS. 29 мая 2009 г. Публикация NIN №09-7473: 2009.)).

Требовался показатель общего состояния 0–2 согласно Восточной объединенной онкологической группе (ECOG).

Ограничения по числу предыдущих линий лечения не было.

Предыдущая иммунотерапия (например, лечение с помощью ингибитора PD-L1/PD-1) допускалась.

Требовалось, чтобы пациенты характеризовались нормальной функцией костного мозга, печени и почек (клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин.).

Исключали пациентов с постоянными уровнями фосфатов выше нормального верхнего предела, несмотря на медицинский контроль, неконтролируемым сердечно-сосудистым заболеванием, метастазами в головном мозге, с подтвержденным гепатитом В или С или

подтвержденным ВИЧ.

Конечные точки

Первичная конечная точка этого продолжающегося исследования представляет собой частоту объективных ответов для выбранной схемы (схема 3).

Вторичные конечные точки включают период выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS), продолжительность ответа (DoR), общую выживаемость, безопасность, оценку предиктивного биомаркера и фармакокинетику.

Оценки

Пациентов оценивали в отношении эффективности с помощью рентгенографии, выполняемой в течение 30 дней скрининга, один раз в 6 недель в течение первых 3 месяцев, один раз в 12 недель в течение следующих 9 месяцев, затем один раз в 4–6 месяцев до прогрессирования заболевания.

Ответы опухолей оценивали исследователи согласно RECIST версии 1.1 (Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer, 2009, 45(2), 228–247).

Безопасность оценивалась исследователем непрерывно и на основании медицинского обзора отчетов АЕ и результатов измерения показателей жизнедеятельности, медицинского осмотра, клинических лабораторных тестов, общего состояния по ECOG и других оценок безопасности.

Результаты

Характеристики исходного уровня и данные эффективности представлены для 170 пациентов, включенных в исследование в период от 7 мая 2015 г. до 10 июня 2017 г., и предусматривают ответ, оцененный согласно RECIST 1.1 (таблица 5).

Данные безопасности представлены для группы определения безопасности (N=207, включены в исследование в период от 7 мая 2015 г. до 5 декабря 2017 г.), определенной как пациенты, которые получали по меньшей мере 1 дозу исследуемого средства лечения. На 5 декабря 2017 г. средняя длительность лечения составляла 4,2 месяца, и пациенты получили медианное значение 5 циклов эрдафитиниба.

На стадии скрининга 21% пациентов имели мутацию или слияние *FGFR*, соответствующие критерию включения.

В схемах введения дозы 89% имели прогрессирование после по меньшей мере 1 линии предыдущего лечения с помощью системной химиотерапии.

Таблица 5 Характеристики исходного уровня^a

	Схема 1 Введение дозы 10 мг с интервалами (n=33)	Схема 2 6 мг Введение дозы непрерывно (n=78)	Схема 3 8 мг Введение дозы непрерывно (n=59)
Возраст, медиана (диапазон)	68 (53–88)	65 (42–88)	67 (36–87)
Общее состояние по ECOG			
0	11 (33)	22 (28)	35 (59)
1	15 (46)	41 (53)	20 (34)
2	7 (21)	15 (19)	4 (7)
Предварительное лечение			
Невосприимчивые к химиотерапии ^b	29 (88)	73 (94)	50 (85)
Не получавшие химиотерапию ^c	4 (12)	5 (6)	9 (15)
Предыдущая иммунотерапия	3 (9)	8 (10)	11 (19)
Количество линий предыдущего лечения			
0	3 (9)	6 (8)	8 (14)
1	14 (42)	34 (44)	27 (46)
2	11 (33)	25 (32)	18 (31)
3	4 (12)	11 (14)	5 (8)
>3	1 (3)	2 (3)	1 (2)
Метастазы во внутренние органы			
Есть	24 (73)	60 (77)	45 (76)
Нет	9 (27)	18 (23)	14 (24)
Клиренс креатинина			
40–59 мл/мин.	12 (36)	40 (51)	32 (54)
≥ 60 мл/мин.	21 (64)	38 (49)	27 (46)
Любое изменение <i>FGFR</i> ^d	33 (100)	78 (100)	59 (100)
Слияние <i>FGFR2/3</i> ^d	6 (18)	15 (21)	20 (34)

Мутация <i>FGFR3</i>^d	30 (91)	66 (85)	39 (66)
И мутация, и слияние <i>FGFR</i>	3 (9)	4 (5)	0
Все значения представляют собой n (%), если не указано иное. ^a Данные всех пациентов на 10 июня 2017 г., срез данных (n=170). ^b Невосприимчивыми к химиотерапии пациентами являлись таковые, у которых имело место прогрессирование во время или после ≥ 1 линии предыдущей системной химиотерапии или в течение 12 месяцев адъювантной или неoadъювантной химиотерапии. ^c Не подвергавшимися химиотерапии пациентами являлись те, которым не подошел цисплатин. Непригодность цисплатина, показана на основе нарушения почечной функции, определенной как 1) скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./1,73 м² с помощью 24-часового измерения мочи; 2) рассчитанная по Кокрофту-Голту; или 3) периферическая нейропатия 2 степени или выше (СТСАЕ версия 4.0). ^d У пациентов может иметься более 1 изменения <i>FGFR</i>.			

При всех схемах введения дозы подтвержденная частота объективных ответов составляла 35% (95% CI, 28%–43%), при этом самая высокая частота среди пациентов, которых лечили с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно при схеме 3 (таблица 6). Подтвержденная степень контроля заболевания составляла 76% среди всех пациентов. Большинство пациентов, которых лечили с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно, характеризовалась снижением опухолевой массы (44/59 [75%]) характеризовались уменьшением суммы диаметров целевых очагов поражения; фигура 2). Медианный период выживаемости без прогрессирования заболевания составлял 5,1 месяца и был наиболее длительным среди пациентов, которых лечили с помощью 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно при схеме 3 (таблица 6).

Медианная продолжительность ответа в группе 8 мг/дл эрдафитиниба непрерывно (схема 3) составляла 5,4 месяца, и многие ответы продолжают (таблица 6).

Таблица 6. Противоопухолевая активность при 3 схемах введения дозы эрдафитиниба

	Схема 1	Схема 2	Схема 3
	10 мг	6 мг	8 мг
	Введение дозы с интервалами	Введение дозы непрерывно	Введение дозы непрерывно
	(n=33)	(n=78)	(n=59)

ORR, подтвержденный, n (%)			
Полный ответ	8 (24)	27 (35)	25 (42)
Частичный ответ	2 (6)	2 (3)	3 (5)
Стабилизация заболевания	6 (18)	25 (32)	22 (37)
	16 (49)	30 (39)	23 (39)
P-значение ORR по сравнению с ORR при схеме 3	0,354	0,082	–
Степень контроля заболевания, подтвержденная, n (%)	24 (73)	57 (73)	48 (81)
Продолжительность ответа, медианная, месяцы	12,6	4,9	5,4
Последующее наблюдение а отношении выживаемости, медианная, месяцы	18,4	15,5	8,8
Период выживаемости без прогрессирования заболевания, медианная, месяцы	4,0	5,1	5,6
^a Данные всех пациентов на 10 июня 2017 г., срез данных (n=170). ORR, подтвержденная=Подтвержденная частота объективных ответов=Подтвержденный полный ответ+Подтвержденный частичный ответ. Степень контроля заболевания, подтвержденная= Подтвержденный полный ответ+Подтвержденный частичный ответ+Стабилизация заболевания			

Время ответа

Медианный период ответа в подгруппе из 59 пациентов при 3 схеме составлял 1,41 месяца с диапазоном 1,1–5,5 месяца.

При всех схемах введения дозы у 94% (n=195) пациентов описаны TRAE; большинство из них являлись 1 или 2 степени (таблица 7).

У 33% (n=69) пациентов описаны TRAE 3 степени, у 0,5% (n=1) пациентов описаны TRAE 4 степени, и связанных с лечением смертей заявлено не было.

АЕ являлись поддающимися контролю.

Рекомендации в отношении профилактики в случае основных АЕ,

связанных с лечением эрдафитинибом, являлись следующими.

- Для снижения риска гиперфосфатемии всем пациентам рекомендовали диету с низким содержанием фосфатов (600–800 мг потребления фосфатов с пищей в день).

- Для снижения риска эффектов в отношении кожи рекомендовали нанесение безспиртового смягчающего увлажняющего крема и исключение излишнего воздействия солнца, мыла, изделий с отдушкой и горячих ванн.

- Для снижения риска эффектов в отношении ногтей рекомендовали, чтобы пациенты содержали свои пальцы на руках и ногах в чистоте и подстригали ногти.

Контроль

- Гиперфосфатемию ($> 5,5$ мг/дл) контролировали с помощью фосфатсвязывающего средства, когда это оправдано с медицинской точки зрения.

- С сухостью кожи боролись с помощью дополнительных мазей для местного применения, таких как лактат аммония, салициловая кислота или кремы на основе оксида цинка.

- Эффекты в отношении ногтей контролировали с помощью укрепителя ногтей для местного применения; в сложных случаях применяли антибиотики или нитрат серебра.

TRAE, связанные с классом ингибиторов FGFR, обычно являлись 1 или 2 степени; при всех схемах введения дозы 2 пациента сообщили о ретинопатии (2 степени [n=1] и 3 степени [n=1]).

При всех схемах введения дозы 22 (11%) пациента прекратили лечение по причине TRAE. Наиболее часто встречающиеся TRAE, приводящие к прекращению лечения, представляли собой общую слабость, сухость во рту и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Таблица 7. TRAE, описанные у $\geq 10\%$ пациентов при схеме 3^a

	Схема 1 Введение дозы 10 мг с интервалами (n=33)		Схема 2 Введение дозы 6 мг непрерывно (n=78)		Схема 3 Введение дозы 8 мг непрерывно (n=96)	
	Любой степени	Степень $\geq$ 3	Любой степени	Степень $\geq$ 3	Любой степени	Степень $\geq$ 3
Гиперфосфатемия	15 (46)	0	48 (62)	0	66 (69)	2 (2)
Стоматит	16 (49)	1 (3)	32 (41)	7 (9)	45 (47)	8 (8)
Диарея	13 (39)	1 (3)	34 (44)	0	40 (42)	3 (3)
Сухость во рту	14 (42)	0	31 (40)	2 (3)	40 (42)	0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, такого количества эрдафитиниба, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне от 5,5 мг/дл включительно до < 7 мг/дл или в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до ≤ 9 мг/дл.

2. Способ по п. 1, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся включительно в диапазоне от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл.

3. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного средства для лечения рака, в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл или в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до ≤ 9 мг/дл.

4. Применение по п. 3, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл.

5. Применение эрдафитиниба для в лечения рака, где эрдафитиниб вводится в таком количестве, чтобы уровни фосфатов в сыворотке крови находились в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл или в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до ≤ 9 мг/дл.

6. Применение эрдафитиниба по п. 5, где уровни фосфатов в сыворотке крови находятся включительно в диапазоне от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл.

7. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

8. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где лекарственное средство содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственное средство предназначено для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно.

9. Применение эрдафитиниба для лечения рака, где эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

10. Способ или применение по любому из предшествующих пунктов, где рак представляет собой уротелиальный рак, рак мочевого пузыря, гепатоцеллюлярный рак, плоскоклеточную карциному или рак легкого.

11. Способ или применение по п. 10, где рак представляет собой метастатический или хирургически нерезектабельный уротелиальный рак.

12. Способ или применение по п. 10, где рак представляет собой холангиокарциному на поздней стадии или метастатическую холангиокарциному.

13. Способ лечения рака, включающий:

а) введение субъекту, нуждающемуся в этом, в частности, пациенту, имеющему рак, 8 мг эрдафитиниба ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) измерение уровней фосфатов в сыворотке крови субъекта в день лечения в течение первого цикла лечения эрдафитинибом, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на 14 день введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, эрдафитиниб вводят в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл, эрдафитиниб далее вводят в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение эрдафитинибом временно прерывают, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять $< 5,5$ мг/дл, а затем лечение эрдафитинибом возобновляют с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

14. Применение эрдафитиниба для изготовления лекарственного средства, для лечения рака у пациента, имеющего рак, где:

а) лекарственный препарат содержит эрдафитиниб в количестве 8 мг и где лекарственное средство предназначено для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения с помощью эрдафитиниба, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, количество эрдафитиниба в лекарственном средстве для ежедневного введения, в частности, один раз в день, непрерывно, повышается до 9 мг;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в

диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл, продолжается лечение пациента с помощью 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение эрдафитинибом временно прерывается, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 5,5 мг/дл, а затем возобновляется лечение с помощью эрдафитиниба с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

15. Применение эрдафитиниба для лечения рака у пациента, имеющего рак, где:

а) эрдафитиниб вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

б) уровни фосфатов в сыворотке крови пациента измеряются в день лечения в течение первого цикла лечения эрдафитинибом, в частности, на день 14 ± 2 дня, более конкретно, на день 14 введения эрдафитиниба;

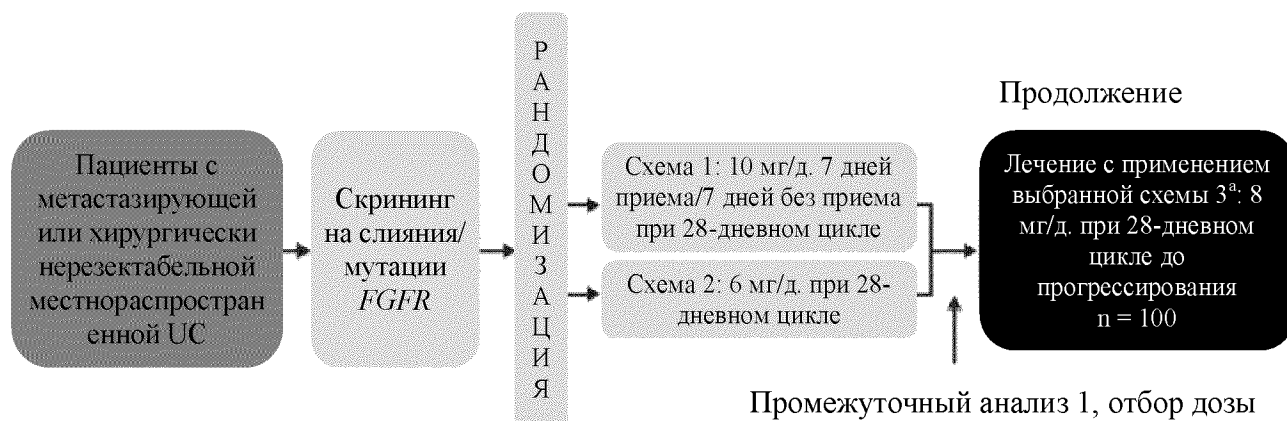
с-1) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют < 5,5 мг/дл, эрдафитиниб вводится в количестве 9 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-2) когда уровни фосфатов в сыворотке крови находятся в диапазоне включительно от 5,5 мг/дл до < 7 мг/дл, эрдафитиниб далее вводится в количестве 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно;

с-3) когда уровни фосфатов в сыворотке крови составляют ≥ 7 мг/дл, лечение эрдафитинибом временно прерывается, пока уровни фосфатов в сыворотке крови снова не будут составлять < 5,5 мг/дл, а затем возобновляется лечение эрдафитинибом с применением 8 мг ежедневно, в частности, один раз в день, непрерывно.

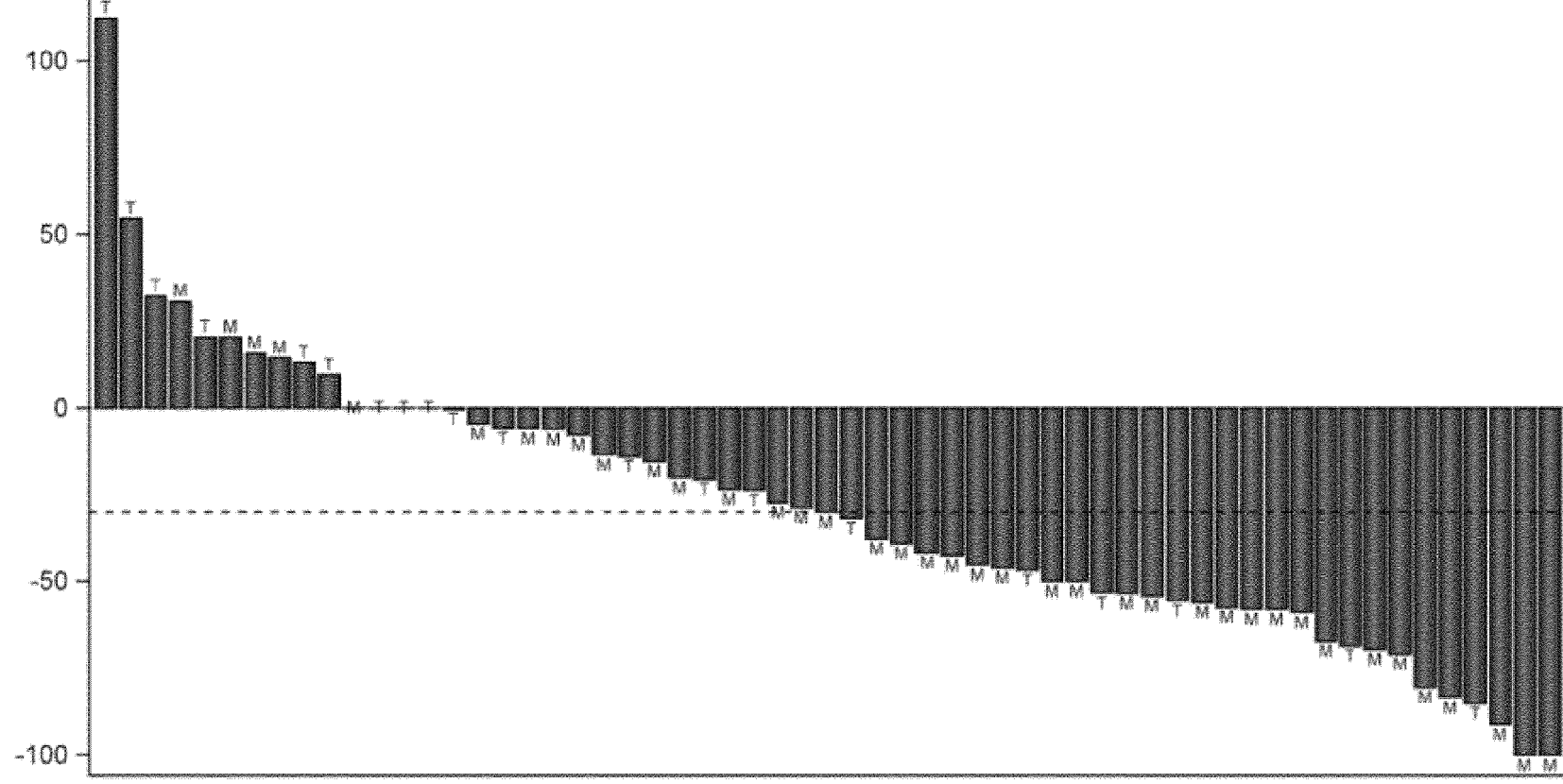
По доверенности

Фигура 1



^аПациентам при выбранной схеме далее повышали дозу до 9 мг/д., если у них не был достигнут уровень фосфата в сыворотке крови 5,5 мг/дл ко дню 14, и у них не наблюдалось TRAE.

Максимальное снижение относительно исходного уровня (%)



Фигура 2