

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192396 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.12.03

(51) Int. Cl. A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.03.03

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/812,929; 62/856,216; 62/907,504

(72) Изобретатель:

(32) 2019.03.01; 2019.06.03; 2019.09.27

Карри Грэм (СА)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2020/020846

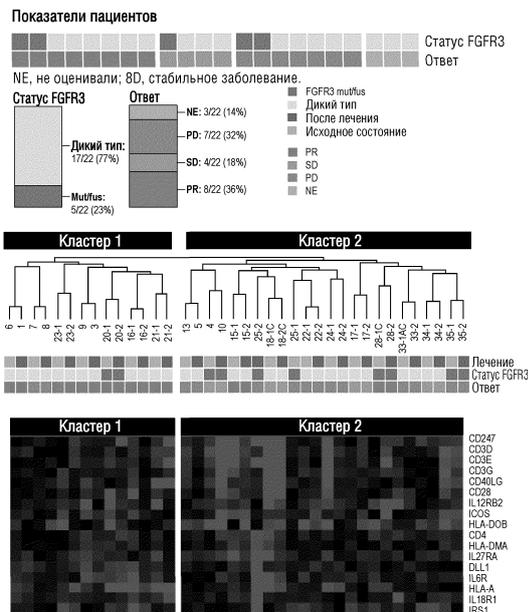
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2020/180898 2020.09.10

(71) Заявитель:

ФБЮЖН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (СА)

(57) В настоящей заявке предложены композиции, способы и наборы для лечения рака, в том числе рака мочевого пузыря, такого как люминальный рак мочевого пузыря, с применением ингибитора FGFR3 в комбинации с ингибитором контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления рак экспрессирует FGFR3 дикого типа. Ингибитор FGFR3 может быть антагонистическим ингибитором FGFR3, таким как антагонистическое антитело к FGFR3. Ингибитор контрольной точки может быть ингибитором PD1, в том числе антителом к PD1 или лиганду PD1 (PD-L1), таким как антагонистическое антитело к PD1 или PD-L1.



A1

202192396

202192396

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570771EA/23

### СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

#### ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США 62/812,929, поданной 1 марта 2019 года, предварительной заявке на патент США 62/856,216, поданной 3 июня 2019 года, и предварительной заявке на патент США 62/907,504, поданной 27 сентября 2019 года, описания которых включены в настоящий документ посредством отсылки во всей своей полноте, включая чертежи.

#### СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящее описание включает список последовательностей, который представлен в формате ASCII по сети EFS и настоящим полностью включен посредством отсылки. Копия ASCII, созданная 3 марта 2020 года, называется SequenceListing.txt и имеет размер 10 килобайтов.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Уротелиально-клеточная карцинома (УКК), также известная как переходно-клеточная карцинома (ПКК), возникает в мочевыделительной системе (то есть в почках, мочевом пузыре и вспомогательных органах) и является наиболее распространенной формой рака мочевого пузыря, составляющей 90% всех опухолей мочевого пузыря (Eble 2004). Она занимает пятое место по распространенности среди онкологических заболеваний в Соединенных Штатах (США) (Costantini 2011) и четвертое по распространенности в Европе (Jemal 2011) с приблизительно 74690 новых случаев и 15580 смертей в США в 2014 году (American Cancer Society 2018) и приблизительно 136000 новых случаев и 49000 смертей в Европе в 2009 году (Bellmunt 2009). Клинические и патологические исследования выявили два варианта уротелиальной карциномы мочевого пузыря (УСВ), которая возникает по разным механизмам: папиллярный вариант с низкой степенью злокачественности и инвазивный вариант опухоли (Wu 2005; Vallot 2010). Папиллярный вариант с низкой степенью злокачественности составляет 80% всех УСВ и возникает в результате уротелиальной гиперплазии. Пятилетняя выживаемость для данного типа опухоли при оперативном лечении и внутривезикулярной иммунотерапии превышает 90% (American Cancer Society 2018). Инвазивный вариант опухоли составляет 20% от УСВ и имеет плохой прогноз. Химиотерапия на основе цисплатина с применением либо уплотненных доз M-VAC (Sternberg, 2001), либо гемцитабина цисплатина (von der Maase 2000) остается стандартом лечения инвазивной УКК. Несмотря на первоначальную частоту ответов порядка 50-70%, эта форма рака обычно быстро прогрессирует со средней выживаемостью около 13-15 месяцев (von der Maase 2000; Siefker-Radtke 2002). Необходимы новые методы лечения УКК.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящем документе предложены некоторые варианты осуществления и способы лечения рака, в том числе, например, рака мочевого пузыря, такого как

метастатический уротелиальный рак (mUC) и уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 и терапевтически эффективного количества ингибитора контрольной точки, такого как ингибитор PD1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает FGFR3. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает лиганд FGFR3, например, FGF1, FGF2 или FGF9. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 представляет собой FGFR3 антагонистическое антитело, и в некоторых из этих вариантов осуществления FGFR3 антагонистическое антитело содержит один или больше из CDR-H1, включающей SEQ ID NO: 1, CDR-H2, включающей SEQ ID NO: 2, CDR-H3, включающей SEQ ID NO: 3, вариательной области тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 7, тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 9, CDR-L1, включающей SEQ ID NO: 4, CDR-L2, включающей SEQ ID NO: 5, CDR-L3, включающей SEQ ID NO: 6, вариательной области легкой цепи, включающей SEQ ID NO: 8, и легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых из этих вариантов осуществления FGFR3 антагонистическим антителом является вофатамаб. В других вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 выбрано из группы, состоящей из PRO-001 и IMC-D11. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 является низкомолекулярным пан-FGFR ингибитором, и в некоторых из этих вариантов осуществления пан-FGFR ингибитор выбран из группы, состоящей из инфигратиниба, AZD4547, LY2874455, пемигатиниба, BGJ398, рогагатиниба, PRN1371, Debio 1347, ARQ 087 и JNJ-42756493. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 связывает PD1. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 связывает лиганд PD1, например, PDL1 или PDL2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 представляет собой антагонистическое антитело к PD1, и в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к PD1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, MEDI-0680 и RMP1-14. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 представляет собой антагонистическое антитело к лиганду PD1, и в некоторых из таких вариантов осуществления антагонистическое антитело к лиганду PD1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

[0005] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены композиции, включающие ингибитор FGFR3 и ингибитор контрольной точки, такой как ингибитор PD1. В некоторых из этих вариантов осуществления композиции являются фармацевтическими композициями, а в некоторых вариантах осуществления композиции содержат один или больше фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает FGFR3. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает лиганд FGFR3, например, FGF1, FGF2 или FGF9. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 представляет собой антагонистическое антитело к FGFR3, а в некоторых из этих вариантов осуществления

антагонистическое антитело к FGFR3 включает один или больше из CDR-H1, включающей SEQ ID NO: 1, CDR-H2, включающей SEQ ID NO: 2, CDR-H3, включающей SEQ ID NO: 3, вариабельной области тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 7, тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 9, CDR-L1, включающей SEQ ID NO: 4, CDR-L2, включающей SEQ ID NO: 5, CDR-L3, включающей SEQ ID NO: 6, вариабельной области легкой цепи, включающей SEQ ID NO: 8, и легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность, представленной в SEQ ID NO: 10. В вариантах осуществления изобретения FGFR3 антагонистическим антителом является вофатамаб. В других вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 выбрано из группы, состоящей из PRO-001 и IMC-D11. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 является низкомолекулярным пан-FGFR ингибитором, а в некоторых из этих вариантов осуществления пан-FGFR ингибитор выбран из группы, состоящей из инфигратиниба, AZD4547, LY2874455, пемигатиниба, BGJ398, рогаратиниба, PRN1371, Debio 1347, ARQ 087 и JNJ-42756493. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 связывает PD1. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 связывает лиганд PD1, например, PDL1 или PDL2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD1, а в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к PD1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, MEDI-0680 и RMP1-14. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к лиганду PD1, в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к лиганду PD1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

[0006] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения рака с экспрессией FGFR3 дикого типа, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает FGFR3. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает лиганд FGFR3, например, FGF1, FGF2 или FGF9. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 представляет собой антагонистическое антитело к FGFR3, а в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает один или больше из CDR-H1, включающей SEQ ID NO: 1, CDR-H2, включающей SEQ ID NO: 2, CDR-H3, включающей SEQ ID NO: 3, вариабельной области тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 7, тяжелой цепи, включающей SEQ ID NO: 9, CDR-L1, включающей SEQ ID NO: 4, CDR-L2, включающей SEQ ID NO: 5, CDR-L3, включающей SEQ ID NO: 6, вариабельной области легкой цепи, включающей SEQ ID NO: 8, и легкой цепи, включающей аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых из этих вариантов осуществления FGFR3 антагонистическим антителом является вофатамаб. В других вариантах осуществления антагонистическое

антитело к FGFR3 выбрано из группы, состоящей из PRO-001 и IMC-D11. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 является низкомолекулярным пан-FGFR ингибитором, а в некоторых из этих вариантов осуществления пан-FGFR ингибитор выбран из группы, состоящей из инфигратиниба, AZD4547, LY2874455, пемигатиниба, BGJ398, рогаратиниба, PRN1371, Debio 1347, ARQ 087 и JNJ-42756493. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является ингибитором PD1. В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор PD1 связывает PD1. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 связывает лиганд PD1, например, PDL1 или PDL2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD1, а в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к PD1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, MEDI-0680 и RMP1-14. В других вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к лиганду PD1, а в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к лиганду PD1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

[0007] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения нуждающегося в этом субъекта, страдающего раком с экспрессией FGFR3 дикого типа, включающие: (a) скрининг субъекта на сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или более ассоциированными с раком фибробластами, или на экспрессию p53, (b) определение того, имеет ли субъект сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или более ассоциированными с раком фибробластами, или экспрессию p53, (c) на основе определения в этапе (b), а также (i) если субъект не имеет сигнатуры генов или экспрессии p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки, и (ii) если субъект имеет сигнатуру генов или экспрессию p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки и дополнительного противоопухолевого средства. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-H1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, CDR-H2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, CDR-H3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-L1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, CDR-L2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, CDR-L3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, и переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления ингибитором FGFR3 является вофатамаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является ингибитором PD1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD-L1, выбранным из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A. В некоторых вариантах осуществления ингибитором PD1 является пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой люминальный рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов включает по меньшей мере следующие гены: FGFR3, TP63, IRS1, SEMA4B, RPTN13 и TMPRSS4. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов включает по меньшей мере следующие гены: KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT14, UPK3A, UPK3B, FOXA1 и PPARC. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов включает по меньшей мере следующие гены: ACTC1, ACTG2, NCC1, DES, FLNC, MFAP4, MYH11 и PCP4.

[0008] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены наборы, включающие ингибитор FGFR3 и ингибитор контрольной точки, такой как ингибитор PD1, для применения при лечении рака мочевого пузыря. В некоторых из этих вариантов осуществления наборы дополнительно включают инструкции по применению.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение ингибитора FGFR3 и ингибитора контрольной точки, такого как ингибитор PD1, для применения при изготовлении лекарственного средства для лечения рака мочевого пузыря. В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 включены в состав одного лекарственного препарата. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 включены в разные лекарственные препараты, которые вводят в комбинации друг с другом.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0010] На ФИГ. 1 показаны результаты анализа полного транскриптома RNAseq, выполненного на 22 подобранных биопсиях опухолей, иллюстрирующих две прогностических группы до и после введения дозы вофатамаба. Группа 1 включала большинство респондентов главным образом с люминальным типом. Группа 2 была более базальной по природе и продемонстрировала клиническую эффективность, соответствующую ожидаемому проценту пациентов с объективным ответом.

[0011] На ФИГ. 2 показаны результаты анализа полного транскриптома RNAseq, выполненного на 22 подобранных биопсиях опухолей. Сигнатуры генов, используемые для идентификации базального и люминального подтипов, использовали для определения молекулярного подтипа 22 парных опухолей.

[0012] На ФИГ. 3 показаны изменения воспалительных и иммунных путей у респондеров после лечения вофатамабом.

[0013] ФИГ. 4 представляет собой схему плана исследования фазы 1b/фазы 2, в котором исследовали действие вофатамаба и пембролизумаба в терапии mUC второй линии.

[0014] На ФИГ. 5 показана способность к ответу у пациентов, подлежащих оценке RECIST 1.1, в исследовании фазы 2 при сравнении WT с Mut/Fus.

[0015] На ФИГ. 6 показаны иммунные изменения у респондеров.

[0016] ФИГ. 7 представляет собой лепестковую диаграмму, на которой показано изменение суммы диаметров (SoD) очагов относительно исходного состояния после лечения вофатамабом (B-701). На этой диаграмме показано, что вофатамаб, по-видимому, вызывает начальное кажущееся увеличение размера опухоли, сопровождаемое резким уменьшением объема опухоли.

[0017] ФИГ. 8 иллюстрирует появляющиеся определения молекулярных подтипов рака мочевого пузыря.

[0018] На ФИГ. 9 показана способность к ответу у пациентов, подлежащих оценке RECIST 1.1, в исследовании фазы 2 на основе молекулярной подгруппы.

[0019] На ФИГ. 10 показана связь между молекулярными подтипами и ответами на комбинированную терапию.

[0020] На ФИГ. 11 показана длительность лечения в исследовании фазы 2 в зависимости от молекулярной подгруппы.

[0021] На ФИГ. 12 показаны результаты лечения комбинацией вофатамаба и пембролизумаба у пациента-мужчины с mUC люминального подтипа.

[0022] На ФИГ. 13 показана выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость у пациентов с FGFR3 WT в сравнении с пациентами Mut/Fus.

[0023] На ФИГ. 14 показана выживаемость после лечения комбинацией вофатамаба и пембролизумаба. Пациенты с p53-подобными опухолями (n=5) показали плохую выживаемость.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0024] Следующее описание изобретения предназначено лишь для иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения. Таким образом, обсуждаемые конкретные модификации не следует рассматривать как ограничение объема изобретения. Для специалиста в данной области будет очевидно, что различные эквиваленты, изменения и модификации могут быть сделаны без отступления от объема изобретения, при этом следует понимать, что такие эквивалентные варианты осуществления должны быть включены в настоящий документ.

[0025] У человека существует четыре однопроходных трансмембранных тирозинкиназных рецептора фактора роста фибробластов (FGFR1-4) (Brooks 2012). Белки FGFR сверхэкспрессируются при многих типах рака, обычно в результате мутаций, которые обеспечивают конститутивную активацию, делая их привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства. Например, в настоящее время разрабатывают антитело FGFR2b FPA144 (FivePrime) для лечения солидных опухолей, в частности рака желудка. Другие моноклональные антитела к FGFR2, находящиеся на ранней стадии исследований для лечения рака, включают GP369 (Aveo) и HuGAL-FR21 (Galaxy) (Zhao 2010; Bai 2010). Также сообщали, что рост опухоли ингибировало гуманизированное

антитело против FGFR4 (Bumbaca 2011).

[0026] FGFR3 обладает как онкогенными, так и онкосупрессорными свойствами. FGFR3 часто содержит мутации при некоторых формах рака, но при этом в некоторых нормальных тканях он может ограничивать рост клеток и способствовать дифференцировке клеток (Lafitte 2013). Антагонистическое моноклональное антитело к FGFR3 человека, вофатамаб (иногда называемое B-701 или BM2), было первым специфичным антителом к FGFR3, включенным в клинические исследования. Варибельную часть вофатамаба первоначально идентифицировали с помощью фагового дисплея, а затем использовали в рекомбинации с каркасом IgG1 человека. Вофатамаб с высоким аффинностью связывается как с FGFR3 дикого типа, так и с мутантным FGFR3, включая наиболее распространенные мутации, часто обнаруживаемые при раке мочевого пузыря и ахондроплазии (в частности, FGFR3-IIIb<sup>R248C</sup>, FGFR3-IIIb<sup>K652E</sup>, FGFR3-III<sup>Y375C</sup>, FGFR3-IIIb<sup>S249C</sup> и FGFR3-IIIb<sup>G372C</sup>), и слияния генов, включая FGFR3 TACC3 и FGFR3 BAIAP2L1, не демонстрирующие перекрестной реактивности с другими FGFR. Вофатамаб ранее оценивали в исследовании безопасности у пациентов с множественной миеломой с транслокацией t(4:14) (клиническое исследование NCT01122875). Другие антитела-ингибиторы FGFR3, которые находятся или находились в стадии клинических или доклинических исследований, включают PRO-001 (Prochon), IMC-D11 (ImClone) и ADC LY3076226 (Eli Lilly). Дополнительные антитела к FGFR3 для применения при лечении рака и других заболеваний были раскрыты, например, в патентах США 8,187,601 (Aveo) и 7,498,416 (Fibron).

[0027] Белок программируемой клеточной смерти 1 (PD1) представляет собой рецептор иммунной контрольной точки из суперсемейства CD28, который ограничивает эффекторные функции Т-клеток в тканях после активации одним из двух его лигандов, PDL1 или PDL2 (Pardoll 2012). PD1 снижает активность иммунной системы, вызывая апоптоз антигенспецифичных Т-клеток, одновременно уменьшая апоптоз регуляторных (то есть супрессорных) Т-клеток. Некоторые опухолевые клетки блокируют противоопухолевые иммунные ответы в микроокружении опухоли путем активации лигандов PD1. Блокирование пути PD1 активирует иммунную систему для атаки опухолей и, как было показано, вызывает устойчивую регрессию опухоли при различных типах опухолей. Соответственно, несколько антител-антагонистов PD1 в настоящее время одобрены для применения или находятся на различных стадиях клинических исследований. Например, полностью человеческое IgG4 моноклональное антитело против PD1, ниволумаб (Опдиво®, Bristol-Myers Squibb и Ono Pharmaceutical; также известно как ONO-4538, BMS-936558, MDX-1106), одобрено для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов, которые перестали отвечать на другие препараты. Ниволумаб также проходит исследования для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в комбинации с различными схемами химиотерапии. Гуманизированное IgG4 антитело к PD1, пембролизумаб (Китруда®, Merck; также известно как MK-3475), одобрено для лечения нескольких типов рака, включая УЖК,

НМРЛ и меланому. Другие проходящие исследования антитела к PD1 включают CT-011 (Curetech) и MEDI-0680/AMP-514 (AstraZeneca).

[0028] Различные антитела к лиганду PD1 (PDL) также проходят исследования для лечения рака. Например, моноклональное IgG1k антитело к PDL1, MEDI-4736 (AstraZeneca), в настоящее время исследуют для лечения НМРЛ отдельно или в комбинации с моноклональным антителом к CTLA4 тремелимумабом (AstraZeneca) или MEDI-0680, моноклональное IgG1k антитело к PDL1 RG7446 (Roche) проходит исследования для применения при лечении различных форм рака, отдельно или в комбинации с Авастином® и Зелборафом®, полностью человеческое моноклональное IgG4 антитело BMS-936559/MDX-1105 (BMS) в настоящее время исследуют для лечения НМРЛ и других типов рака, полностью человеческое IgG1 антитело к PDL1, MSB0010718C (Merck Serono), проходит исследования для лечения различных типов рака, и Fc-модифицированное моноклональное IgG1 антитело MPDL3280A (Genentech) в настоящее время исследуют для лечения НМРЛ.

[0029] Как приведено в экспериментальных результатах, представленных в настоящем документе, было показано, что ингибитор FGFR3 вофатамаб индуцирует активацию генов, связанных с ответом TNF1, и ключевых сигнальных молекул для иммунной функции. Эти результаты указывают, что вофатамаб активирует гены, связанные с путями миграции иммунных клеток. Результаты также дают основания предполагать, что вофатамаб сенсibiliзирует пациентов с mUC с люминальной биологией к комбинированному лечению вофатамабом и ингибитором контрольных точек, например, ингибитором PD1. Результаты, представленные в настоящем документе, дополнительно показывают, что сигнатура генов, связанная с фибробластами, ассоциированными с раком, вероятно, связана с резистентностью к комбинациям вофатамаба и ингибиторов контрольных точек, и что пациенты с p53-подобными опухолями также демонстрируют резистентность к комбинированному лечению. Это указывает на то, что пациенты, демонстрирующие сигнатуру генов ассоциированных с раком фибробластов, или пациенты с p53-подобными опухолями могут быть кандидатами для комбинированной терапии, которая дополнительно включает третье средство, например, противомышечное средство.

[0030] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение ингибитора FGFR3 и ингибитора PD1. Также в настоящем документе предложены способы повышения эффективности ингибитора PD1 для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение ингибитора FGFR3, а также способы повышения эффективности ингибитора FGFR3 для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение ингибитора PD1. Повышение эффективности ингибитора PD1 или FGFR3 может относиться к усилению терапевтического эффекта любого из ингибиторов, снижению требуемой дозы, частоты введения или интервала между введениями любого ингибитора для получения определенного уровня терапевтического эффекта, или

некоторой комбинации этого.

[0031] В некоторых вариантах осуществления способы, предложенные в настоящем документе, применяются для лечения солидного рака, т.е. рака, формирующего дискретную опухолевую массу. В некоторых таких вариантах осуществления рак, подвергаемый лечению, представляет собой рак мочевого пузыря, в том числе, например, метастатический рак мочевого пузыря (mUC) или уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей.

[0032] Термины "лечить" и "лечение" при использовании в настоящем документе в отношении солидных раковых опухолей могут относиться к частичному или полному ингибированию роста опухоли, уменьшению размера опухоли, полному или частичному устранению опухоли, уменьшению или предотвращению возникновения злокачественных образований, частичному или полному устранению раковых клеток или некоторой комбинации этого. Фразы "пациент" и "субъект" используются в настоящем документе попеременно.

[0033] "Нуждающийся в этом субъект" при использовании в настоящем документе относится к субъекту-млекопитающему, предпочтительно человеку, у которого был диагностирован рак, который подозревается на наличие рака и/или демонстрирует один или больше симптомов, связанных с раком. В некоторых вариантах осуществления субъект мог ранее проходить одно или больше терапевтических вмешательств для лечения рака, например, химиотерапию.

[0034] "Ингибитор FGFR3" при использовании в настоящем документе относится к любой молекуле, ингибирующей активность FGFR3, частично или полностью. Ингибитор FGFR3 может ингибировать FGFR3 специфично, или он может ингибировать активность других белков в дополнение к FGFR3. Например, ингибитор FGFR3 может также ингибировать активность других FGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 может проявлять непрямую иммуномодулирующую активность. Например, ингибитор FGFR3 может оказывать не прямое действие на пути миграции иммунных клеток, например, путем изменения экспрессии и/или активности ФНО-альфа или ИФН-гамма.

[0035] "Антагонистическое антитело" при использовании в настоящем документе относится к антителу, которое уменьшает, предотвращает или иным образом ингибирует взаимодействие между рецептором и его когнатным лигандом путем физического связывания с рецептором или когнатным лигандом на участке связывания и/или аллостерическом участке на любой молекуле. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело взаимодействует на уникальном участке связывания, не участвующим иным образом в биологической регуляции активности рецептора когнатным лигандом. Таким образом, антагонистическое антитело обладает аффинностью к рецептору или когнатному лиганду, но не обладает эффективностью при стимуляции биологического ответа после связывания по сравнению со связыванием когнатного лиганда с рецептором. Связывание антагонистического антитела, таким образом,

нарушает взаимодействие между рецептором и когнатным лигандом и иным образом ингибирует функцию агониста.

[0036] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 ингибирует активность FGFR3 путем связывания с FGFR3. Примеры таких ингибиторов FGFR3 включают, например, антагонистические антитела к FGFR3 или их слитые белки, неактивные формы лиганда FGFR3 (например, усеченные или другие мутантные формы лиганда FGFR3) или их слитые белки, малые молекулы, миРНК и аптамеры. В некоторых из таких вариантов осуществления ингибитор FGFR3 специфично связывает FGFR3, что означает, что ингибитор демонстрирует слабое связывание с другими FGFR или не связывается с ними. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 связывает один или больше FGFR в дополнение к FGFR3.

[0037] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3, и в некоторых из таких вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 специфично связывает FGFR3. Термин "антитело" при использовании в настоящем документе относится к молекуле иммуноглобулина или ее иммунологически активной части, которая связывается со специфическим антигеном, например FGFR3 или PD1. В тех вариантах осуществления, где антитело для применения в настоящих способах, композициях и наборах представляет собой полноразмерную молекулу иммуноглобулина, антитело содержит две тяжелые цепи и две легкие цепи, причем каждая тяжелая и легкая цепь содержит три определяющих комплементарность области (CDR). В тех вариантах осуществления, где антитело представляет собой иммунологически активную часть молекулы иммуноглобулина, антитело может представлять собой, например, Fab, Fab', Fv, Fab' F(ab')<sub>2</sub>, связанный дисульфидной связью Fv-фрагмент, scFv, однодоменное антитело (dAb) или диатело. Антитела для применения в настоящих способах, композициях и наборах могут включать природные антитела, синтетические антитела, моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, мультиспецифичные антитела, биспецифичные антитела, антитела с двойной специфичностью, антиидиотипические антитела или их фрагменты, которые сохраняют способность связывать конкретный антиген, например FGFR3 или PD1. Примеры антител включают IgA, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgM и т.п. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, антитело FGFR3 является IgG2 антителом.

[0038] В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 для применения в настоящих способах, композициях и наборах включает переменную область тяжелой цепи, включающую одну или больше определяющих комплементарность областей (CDR-областей), имеющих последовательности, представленные в SEQ ID NO:1-3. В некоторых из таких вариантов осуществления

антагонистическое антитело к FGFR3 включает все три из этих CDR-последовательностей, и в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область легкой цепи, включающую одну или больше CDR-областей, имеющих последовательности, представленные в SEQ ID NO:5-7. В некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает все три из этих CDR-последовательностей, и в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает все шесть CDR-последовательностей, представленных в SEQ ID NO:1-3 и 5-7, и в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO:4 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления антителом является вофатамаб, включающий тяжелую цепь SEQ ID NO:9 и легкую цепь SEQ ID NO:10. В дополнение к переменной области, представленной в SEQ ID NO:7, тяжелая цепь SEQ ID NO:9 включает IgG1 человека. Аналогичным образом, легкая цепь SEQ ID NO:10 включает переменную область, представленную в SEQ ID NO:8, и каппа цепь Ig C человека (UniProt P01834).

[0039] SEQ ID NO:1 (H1-CDR): GFTFTSTGIS.

[0040] SEQ ID NO:2 (H2-CDR): GRIYPTSGSTNYADSVKG.

[0041] SEQ ID NO:3 (H3-CDR): ARTYGIYDLYVDYTEYVMDY.

[0042] SEQ ID NO:4 (L1-CDR): RASQDVDTSLA.

[0043] SEQ ID NO:5 (L2-CDR): SASFLYS.

[0044] SEQ ID NO:6 (L3-CDR): QQSTGHPQT.

[0045] SEQ ID NO:7:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTGISWVRQAPGKGLEWVGRIYPTS  
GSTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYGIYDLYVDYTEYV  
MDYWGQGLTV.

[0046] SEQ ID NO:8:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVDTSLAWYKQKPGKAPKLLIYSASFLY  
SGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSTGHPQTFGQGTKVEIKR.

[0047] SEQ ID NO:9:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSTGISWVRQAPGKGLEWVGRIYPTS  
GSTNYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYGIYDLYVDYTEYV  
MDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG  
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK

AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV  
LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK.

[0048] SEQ ID NO:10:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVDTSLAWYKQKPGKAPKLLIYSASFLY  
SGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSTGHPQTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF  
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC.

[0049] В других вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 для применения в настоящих способах, композициях и наборах может представлять собой PRO-001, IMC-D11 или антагонистическое антитело к FGFR3, раскрытое в патентах США 8,187,601 (Aveo) или 7,498,416 (Fibron). В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 для применения в настоящих способах, композициях и наборах может быть лиофилизированным.

[0050] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 ингибирует активность FGFR3 путем связывания с лигандом FGFR3, например, FGF1, FGF2 или FGF9. Примеры таких ингибиторов FGFR3 включают, например, антитела, которые специфично связывают лиганд FGFR3 или его слитые белки, растворимые формы FGFR3, содержащие весь или часть внеклеточного домена FGFR3 или его слитые белки, усеченные формы FGFR3, которые не содержат часть или все внутриклеточные домены, требуемые для нижестоящей сигнализации, или их слитые белки, малые молекулы, мипНК и аптамеры.

[0051] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 является пан-FGFR ингибитором, что означает, что он связывается с одним или больше FGFR в дополнение к FGFR3 и ингибирует их активность. В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор FGFR3 может быть низкомолекулярным пан-FGFR ингибитором, выбранным из группы, состоящей из инфигратиниба (BGJ398, Novartis), AZD4547 (AstraZeneca), LY2874455 (Eli Lilly), Debio 1347 (Debiopharm), ARQ 087 (ArQule), JNJ-42756493 (Janssen) и PRN1371 (Principia).

[0052] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 ингибирует активность FGFR3 путем блокирования активности нижестоящей тирозинкиназы. Например, в качестве ингибитора FGFR3 можно использовать неселективный ингибитор тирозинкиназы, такой как довитиниб, люцитиниб, понатиниб, нинтеданиб, понатиниб или ENMD-2076.

[0053] "Ингибитор PD1" при использовании в настоящем документе относится к любой молекуле, которая частично или полностью ингибирует активность PD1. Ингибитор PD1 может специфично ингибировать PD1 или может ингибировать активность других белков в дополнение к PD1. Например, ингибитор PD1 может также ингибировать активность других молекул иммунных контрольных точек.

[0054] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов,

предложенных в настоящем документе, ингибитор PD1 ингибирует активность PD1 путем связывания с PD1. Примеры таких ингибиторов PD1 включают, например, антагонистические антитела к PD1 или их слитые белки, неактивные формы лиганда PD1 (например, усеченные или другие мутантные формы PDL1 или PDL2) или их слитые белки (например, AMP-224 (GlaxoSmithKline, Amplimmune)), малые молекулы, миРНК и аптамеры.

[0055] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор PD1 представляет собой антитело к PD1, и в некоторых из этих вариантов осуществления антагонистическое антитело к PD1 специфично связывает PD1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD1 выбрано из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, CT-011, MEDI-0680 и RMP1-14.

[0056] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор PD1 ингибирует активность PD1 путем связывания с одним или более лигандами PD1, т.е. PDL1 или PDL2. Примеры таких ингибиторов PD1 включают, например, антитела к лиганду PD1 или их слитые белки, растворимые формы PD1, включая весь или часть внеклеточного домена PD1 или их слитые белки, усеченные формы PD1, которые не содержат часть или все внутриклеточные домены, требуемые для нижестоящей сигнализации или их слитые белки, малые молекулы, миРНК и аптамеры.

[0057] В некоторых вариантах осуществления способов, композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор PD1 является антителом к лиганду PD1, и в некоторых из этих вариантов осуществления антитело к лиганду PD1 специфично связывает лиганд PD1. В некоторых вариантах осуществления антитело к лиганду PD1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

[0058] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 вводят вместе как часть одной композиции. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 вводят отдельно, т.е. как отдельные композиции. В этих вариантах осуществления ингибиторы могут вводить одновременно или последовательно, а также их могут вводить одним и тем же или разными путями. В тех вариантах осуществления, в которых ингибиторы вводят последовательно, их могут вводить с одинаковыми или разными интервалами. Например, один ингибитор могут вводить чаще, чем другой, или его могут вводить в течение более длительного периода. В некоторых из этих вариантов осуществления один ингибитор могут вводить один или больше раз перед первым введением второго ингибитора. Когда начинают введение второго ингибитора, введение первого ингибитора могут либо прекращать, либо продолжать в течение всего или части курса введения второго ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, в которых ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3, антитело могут

вводить два или больше раз в день, раз в день, два или больше раз в неделю, раз в неделю, раз в две недели (т.е. каждые две недели), раз в три недели или раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело вводят раз в неделю, раз в две недели или раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления, в которых ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD1, антитело могут вводить два или больше раз в день, раз в день, два или больше раз в неделю, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 вводят раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 и/или ингибитор PD1 могут вводить в течение определенного периода времени, определенного заранее. Например, ингибиторы FGFR3 и/или PD1 могут вводить в течение 1 дня, 2 дней, 1 недели, 2 недель, 4 недель или 8 недель. В других вариантах осуществления ингибиторы FGFR3 и/или PD1 могут вводить в течение неограниченного срока или до тех пор, пока не будет достигнут определенный терапевтический показатель. Например, ингибиторы FGFR3 и/или PD1 могут вводить до тех пор, пока рост опухоли не будет остановлен или обращен вспять, пока одна или более опухолей не будут устранены, или пока количество раковых клеток не снизится до определенного уровня.

[0059] "Терапевтически эффективное количество" композиции при использовании в настоящем документе является количеством композиции, которое оказывает требуемый терапевтический эффект у субъекта, такое как лечение рака. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество является количеством композиции, которое производит максимальный терапевтический эффект. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество производит терапевтический эффект, который меньше максимального терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может быть количеством, которое производит терапевтический эффект, не допуская при этом проявление одного или больше побочных эффектов, связанных с дозой, которая производит максимальный терапевтический эффект. Терапевтически эффективное количество для конкретной композиции будет изменяться в зависимости от различных факторов, включающих, без ограничения, характеристики терапевтической композиции (например, активность, фармакокинетику, фармакодинамику и биодоступность), физиологическое состояние субъекта (например, возраст, массу тела, пол, тип и стадию заболевания, общемедицинский анамнез, общее физическое состояние, чувствительность к данной дозе и другие существующие лекарственные препараты), природу любых фармацевтически приемлемых носителей в композиции и способ введения. Специалист в области клинической медицины и фармакологии сумеет определить терапевтически эффективное количество с помощью стандартных экспериментов, а именно путем мониторинга ответа субъекта на введение композиции и корректирования соответствующей дозы. Дополнительные сведения см., например, в изданиях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, 2012, и Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, McGraw-Hill, New York, NY, 2011,

полное содержание которых включено в настоящий документ посредством отсылки.

[0060] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество ингибитора FGFR3 или ингибитора PD1 может быть дозой, в которой молекула способна вызывать терапевтический ответ (например, снижение или устранение роста опухоли) в виде монотерапии, т.е. при отдельном введении. В некоторых из этих вариантов осуществления терапевтически эффективное количество может быть дозой, которая ранее была определена как оптимальная или близкая к оптимальной для лечения рака. Например, если ингибитором FGFR3 является вофатамаб, антитело могут вводить в дозе от приблизительно 10 до 50 мг/кг раз в две-четыре недели, и в некоторых из этих вариантов осуществления антитело могут вводить в дозе приблизительно от 20 до 40 мг/кг раз в две-четыре недели или приблизительно 30 мг/кг раз в три недели. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора FGFR3 или ингибитора PD1 может быть ниже дозы, в которой молекулу обычно вводят для применения в качестве монотерапии, то есть субоптимальной дозой. В некоторых из этих вариантов осуществления введение субоптимальной дозы ингибитора FGFR3 или PD1 может приводить к уменьшению побочных эффектов по сравнению со стандартной дозой при отдельном введении. Например, введение субоптимальной дозы ингибиторов FGFR3 или PD1 может приводить к уменьшению частоты возникновения или тяжести зуда, колита или пневмонии по сравнению с отдельным введением оптимальной дозы ингибитора. В некоторых вариантах осуществления один из ингибитора FGFR3 и ингибитора PD1 могут вводить в дозе, которая была определена как оптимальная для лечения рака при отдельном введении, тогда как другой вводят в дозе, которая является субоптимальной для лечения при отдельном введении. В некоторых вариантах осуществления дозу ингибитора FGFR3 или ингибитора PD1 могут изменять в течение курса лечения. Например, один или оба из ингибитора FGFR3 и ингибитора PD1 могут вводить в более высокой дозе в начале лечения (например, в фазе насыщения) с последующей более низкой дозой при продолжении лечения.

[0061] Ингибитор FGFR3, ингибитор PD1 или композицию, включающую ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1, могут доставлять субъекту любым путем введения, известным в данной области, включая, без ограничения перечисленными, парентеральный, пероральный, аэрозольный, энтеральный, назальный, офтальмологический, парентеральный или чрескожный (например, крем или мазь для наружного применения, пластырь). "Парентеральный" относится к способу введения, который обычно связан с инъекцией, включая внутривенный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, подглазничный, инфузионный, внутриартериальный, внутрикапсульный, внутрисердечный, внутрикожный, внутримышечный, внутрилегочный, интраспинальный, внутригрудный, интратекальный, внутриматочный, субарахноидальный, субкапсульный, чресслизистый или транстрахеальный. В некоторых вариантах осуществления, в которых ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3, включая, например, вофатамаб,

ингибитор FGFR3 вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления, в которых ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD1, ингибитор PD1 вводят внутрибрюшинно.

[0062] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы FGFR3, ингибиторы PD1 или композиции, включающие ингибиторы FGFR3 и ингибиторы PD1, могут быть сформированы в виде пероральных единиц дозы, таких как, например, таблетки, пилюли или капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции ингибитора FGFR3, ингибитора PD1 или ингибитора FGFR3 и PD1 могут вводить с помощью носителя для доставки с высвобождением в течение заданного времени, такого как, например, капсула с высвобождением в течение заданного времени. При использовании в настоящем документе термин "носитель с высвобождением в течение заданного времени" относится к любому носителю для доставки, которое высвобождает действующее вещество в течение некоторого периода времени, а не сразу после введения. В других вариантах осуществления композиции ингибитора FGFR3, ингибитора PD1 или ингибитора FGFR3 и PD1 могут вводить с помощью носителя для доставки с немедленным высвобождением.

[0063] В некоторых вариантах осуществления способов, предложенных в настоящем документе, субъекты, получающие ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1, могут получать дополнительные терапии, в том числе, например, химиотерапию или иммунотерапию, или третье средство, такое как противофиброзное средство, до, во время или после лечения ингибиторами FGFR3 и PD1. В тех вариантах осуществления, в которых субъект получает дополнительную терапию во время лечения ингибиторами FGFR3 и PD1, дополнительные терапии могут вводить одновременно или последовательно с ингибитором FGFR3 и/или ингибитором PD1.

[0064] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены композиции, включающие терапевтически эффективное количество ингибитора FGFR3 и терапевтически эффективное количество ингибитора PD1. В некоторых вариантах осуществления эти композиции дополнительно включают один или более фармацевтически приемлемых носителей или изготовлены для введения с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Также в настоящем документе предложены наборы, включающие ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1, для применения при осуществлении способов, раскрытых в настоящем документе, например, для лечения рака.

[0065] В некоторых вариантах осуществления композиций и наборов, предложенных в настоящем документе, ингибитор FGFR3 или ингибитор PD1 может присутствовать в композиции или наборе в дозировке, в которой он способен вызывать терапевтический ответ (например, снижение или устранение роста опухоли) при отдельном введении. В некоторых из этих вариантов осуществления ингибитор FGFR3 или PD1 может присутствовать в дозе, которая ранее была определена как оптимальная или близкая к оптимальной для лечения рака. Например, если ингибитором FGFR3 является вофатамаб, композиция или набор могут быть изготовлены для доставки

субъекту дозы приблизительно от 10 до 50 мг/кг вофатамаба, и в некоторых из этих вариантов осуществления композиция или набор могут быть изготовлены для доставки субъекту дозы вофатамаба приблизительно от 20 до 40 мг/кг или приблизительно 30 мг/кг. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 или PD1 может присутствовать в дозе, которая ниже дозы, в которой он обычно присутствует в композиции или наборе для лечения рака (т.е. субоптимальной дозе).

[0066] "Фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем документе относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или растворителю, который участвует в переносе или транспорте соединения или молекулы, представляющей интерес, из одной ткани, органа или части тела в другую ткань, орган или часть тела. Фармацевтически приемлемый носитель может включать множество компонентов, в том числе, но без ограничения перечисленными, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель, буфер, инкапсулирующий материал, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, связующее вещество или пигмент, или их некоторую комбинацию. Каждый компонент носителя должен быть "фармацевтически приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместимым с другими компонентами композиции и подходить для контакта с любой тканью, органом или частью тела, с которыми он может контактировать, означая, что он не должен представлять риск возникновения токсических явлений, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или любого другого осложнения, которое перевешивает его терапевтические эффекты.

[0067] Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут использоваться в комбинации с композициями, предложенными в настоящем документе, включают, без ограничения перечисленными: (1) сахара, такие как лактозу, глюкозу, сахарозу или маннит; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этилаурат; (13) разрыхлители, такие как агар или карбонат кальция; (14) буферные вещества или регуляторы pH, такие как гидроксид магния, гидроксид алюминия, хлорид натрия, лактат натрия, хлорид кальция и фосфатные буферные растворы; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор хлорида натрия; (18) раствор Рингера; (19) спирты, такие как этиловый спирт и пропиловый спирт; (20) парафин; (21) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль или лаурилсульфат натрия; (22) красители или пигменты; (23) скользящие вещества, такие как коллоидный диоксид кремния, тальк и крахмал или трехосновный фосфат кальция; (24) другие нетоксичные

совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях, такие как ацетон; и (25) их комбинации.

[0068] Композиции, включающие ингибитор FGFR3, ингибитор PD1 или комбинацию ингибитора FGFR3 и ингибитора PD1, могут быть изготовлены в виде подходящей лекарственной формы, включающей, например, растворы или суспензии в водной или неводной жидкости, жидкие эмульсии типа масло в воде или вода в масле, капсулы, облатки, пилюли, таблетки, таблетки для рассасывания, порошки, гранулы, настойки или сиропы, или пастилки. В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть изготовлены в виде носителей для доставки с высвобождением в течение заданного времени, таких как, например, капсула с высвобождением в течение заданного времени. При использовании в настоящем документе термин "носитель с высвобождением в течение заданного времени" относится к любому носителю для доставки, который высвобождает действующее вещество в течение некоторого периода времени, а не сразу после введения. В других вариантах осуществления композиции могут быть изготовлены в виде носителей для доставки с немедленным высвобождением.

[0069] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены наборы для выполнения способов, раскрытых в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления наборы, предложенные в настоящем документе, включают ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 могут присутствовать в наборе в одной композиции. В других вариантах осуществления ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 могут присутствовать в отдельных композициях. Наборы могут включать дополнительные терапевтические или нетерапевтические композиции. В некоторых вариантах осуществления наборы включают инструкции на материальном носителе.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены ингибитор FGFR3 и ингибитор PD1 для применения при лечении рака. Также предложены ингибитор FGFR3 для применения при лечении рака в комбинации с ингибитором PD1 и ингибитор PD1 для применения при лечении рака в комбинации с ингибитором FGFR3. В некоторых из этих вариантов осуществления рак является уротелиальным раком, таким как mUC. В некоторых из этих вариантов осуществления рак является люминальным раком мочевого пузыря. Например, субъекты, нуждающиеся в лечении рака, имеющего определенную сигнатуру генов, могут быть кандидатами для лечения ингибитором FGFR3 и ингибитором PD1 согласно настоящему изобретению. В качестве другого примера субъекты, нуждающиеся в лечении рака, имеющего другую определенную сигнатуру генов, могут не являться кандидатами для лечения ингибитором FGFR3 и ингибитором PD1 согласно настоящему изобретению, и скорее могут проходить лечение, которое включает третье средство согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления другие определенные сигнатуры генов включают сигнатуры генов, ассоциированных с фибробластами, ассоциированными с раком, и p53-подобными опухолями. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов представляет собой

сигнатуру генов FGFR3 и включает, по меньшей мере, следующие гены: FGFR3, TP63, IRS1, SEMA4B, PTPN13 и TMPRSS4. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов представляет собой сигнатуру p53-подобных генов и включает, по меньшей мере, следующие гены: KRT5, KRT6A, KRT6B, KRT14, UPK3A, UPK3B, FOXA1 и PPARG. В некоторых вариантах осуществления сигнатура генов представляет собой сигнатуру генов ассоциированных с раком фибробластов (CAF) и включает, по меньшей мере, следующие гены: ACTC1, ACTG2, NCC1, DES, FLNC, MFAP4, MYH11 и PCP4.

[0071] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, страдающего раком, экспрессирующим FGFR3 дикого типа, нуждающегося в этом, включающие: (a) скрининг субъекта на сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или более фибробластами, ассоциированными с раком, или на экспрессию p53, (b) определение, имеет ли субъект сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или более фибробластами, ассоциированными с раком, или имеет экспрессию p53, (c) на основе определения в этапе (b), и (i) если субъект не имеет сигнатуры генов или экспрессии p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки, и (ii) если субъект имеет сигнатуру генов или экспрессию p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки и дополнительным противоопухолевым средством. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR3 представляет собой антагонистическое антитело FGFR3. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-H1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, CDR-H2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, CDR-H3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, и переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-L1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, CDR-L2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, CDR-L3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, и переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления ингибитором FGFR3 является вофатамаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки является ингибитором PD1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD-L1, выбранным из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A. В некоторых вариантах осуществления ингибитором PD1 является пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой люминальный рак мочевого пузыря.

[0072] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложено применение ингибитора FGFR3 и ингибитора PD1 в производстве лекарственного средства для лечения рака. Также предложено применение ингибитора FGFR3 в производстве лекарственного средства для лечения рака в комбинации с ингибитором PD1 и применение ингибитора PD1 в производстве лекарственного средства для лечения рака в комбинации с ингибитором FGFR3.

[0073] Термин "приблизительно" при использовании в настоящем документе означает в пределах 10% от указанного значения или диапазона значений.

[0074] Среднему специалисту в данной области будет известно, что различные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, можно комбинировать. Например, этапы различных способов лечения, раскрытых в настоящем документе, можно комбинировать для достижения удовлетворительного или улучшенного уровня лечения.

[0075] На основании вышеизложенного следует понимать, что конкретные варианты осуществления изобретения были описаны в настоящем документе в целях иллюстрации, но при этом различные модификации могут быть выполнены без отступления от объема изобретения. Соответственно, изобретение ограничивается только прилагаемой формулой изобретения.

[0076] Следующие ниже примеры представлены для лучшей иллюстрации заявленного изобретения и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения. В той степени, в какой указаны конкретные материалы, это сделано просто в целях иллюстрации и не предназначено для ограничения изобретения. Специалист в данной области сможет разработать эквивалентные средства или реагенты, не применяя изобретательских способностей и не выходя за объем изобретения. Следует понимать, что в описанные в настоящем документе процедуры можно внести множество изменений, оставаясь при этом в рамках настоящего изобретения. Авторы изобретения предусматривают, что такие варианты включены в объем изобретения.

#### ПРИМЕРЫ

Пример 1: Определение профиля экспрессии генов в метастатическом уротелиальном раке с FGFR3 дикого типа и мутантным FGFR3 при лечении с применением комбинированной терапии вофатамабом и пембролизумабом

[0077] Среди пациентов с метастатическим уротелиальным раком (mUC) мутации FGFR3 (mutFGFR3) присутствуют у 15-20% пациентов, имеющих рак мочевого пузыря, и приблизительно у 35% с раковым опухолями верхних мочевыводящих путей. Исследования позволяют предположить, что эти опухоли могут лучше отвечать на ингибирование FGFR, чем на иммунотерапию.

[0078] Пациенты, у которых предыдущее лечение mUC было неудачным, получали вофатамаб. Пациенты получали насыщающую дозу (25 мг/кг) вофатамаба с биопсией до лечения и через 14 дней после лечения с последующей комбинированной терапией пембролизумабом в группах пациентов с и без mutFGFR3 или инфузий генов. Столбики биопсии (2×18G или 3-4×20G) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине

и заливали парафином. Затем столбик биопсии выделяли из парафинового блока этих фиксированных формалином и залитых парафином образцов (FFPE).

[0079] ДНК и РНК выделяли из образцов для RNAseq полного транскриптома и секвенирования ДНК на платформе Ion Torrent. Анализ RNAseq полного транскриптома выполняли на образцах 22 пациентов с подобранными биопсиями до и после лечения (17 WT, 5 Mut Fusion) при использовании платформы AmpliSeqRNA Ion Torrent (Thermo Fisher, Inc.) и секвенатора Ion Proton (Thermo Fisher, Inc). Затем РНК транскрибировали в кДНК с использованием набора SuperScript® VILO™. кДНК амплифицировали с использованием панели Ion Ampliseq Transcriptome Human Gene Expression Core с последующим лигированием адаптеров и штрих-кодов с ампликонами и очисткой. Очищенные библиотеки оценивали количественно при использовании набора Ion Library Quantification kit (Thermo Fisher, Inc.). Затем библиотеки разбавляли до 100 пМ, объединяли в пулы и амплифицировали на частицах Ion Sphere™ (ISP) с помощью эмульсионной ПЦР и обогащали на IonChef (Thermo Fisher, Inc). Матрица-положительные ISP частицы затем наносили на чипы Ion PI и анализировали на приборе Proton. Направленное секвенирование ДНК связанных с раком генов выполняли с использованием панели AmpliSeq Comprehensive Cancer (409 генов-супрессоров опухолей и онкогенов, включая FGFR3) или панели Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel v2.

[0080] Анализ экспрессии генов RNA-Seq выполняли с помощью плагина для анализа AmpliSeqRNA в пакете программ Torrent Suite Software. Этот плагин выравнивает необработанные чтения последовательности с референсным геномом человека, который содержит 20802 транскрипта RefSeq (hg19 Ampliseq Transcriptome\_ERCC\_V1.fasta), с использованием программы для выравнивания Torrent Mapping Alignment Program (TMAP). Затем количество чтений, картированных на каждый ген, подсчитывали с получением файлов необработанных подсчетов и файлов нормализованного количества чтений на ген на миллион картированных чтений (RPM). Определение подтипа опухоли выполняли с помощью классификатора ближайшего соседа (oneNN) онкологического центра им. М. Д. Андерсона. Восемь опухолей показали частичный ответ (PR), четыре показали стабильное заболевание (SD), семь показали прогрессирующее заболевание (PD), и три не были классифицированы (ФИГ. 1).

[0081] Для проведения тестов на дифференциальную экспрессию (DE) в опухолях до и после лечения, использовали пакет Bioconductor DESeq с отрицательной биномиальной моделью. Метод Бенджамини-Хохберга использовали для контроля процента ложноположительных результатов (FDR). Неконтролируемый кластерный анализ исходной ткани выявил присутствие двух кластеров: кластер 1 был обогащен респондерами (6 PR, 1SD) по сравнению с кластером 2 (2 PR, 4 SD, 6 PD) (ФИГ. 1). Значимо дифференциально экспрессируемые гены из кластера 1 и 2 выделяли и исследовали с помощью анализа Ingenuity Pathway Analysis (Sigma).

[0082] Для проведения анализа путей оценивали опубликованные сигнатуры экспрессии генов, характерные для иммунной инфильтрации, миграции воспалительных

клеток, активации пути IFN, активации пути TNF и сигнатур экспрессии генов FGFR3. Функциональный анализ и анализ путей проводили с использованием программы Ingenuity Pathway Analysis (IPA) (Ingenuity® Systems, CA), которая содержит базу данных для идентификации сетей и путей, представляющих интерес, в геномных данных. Категории "Факторы транскрипции как тип молекулы в вышестоящем регуляторе" в IPA использовали для интерпретации биологических свойств подтипов опухолей мочевого пузыря. Для анализа вышестоящих регуляторов, IPA выполняет статистический анализ перекрывающихся p-значений и z-показателя активации. На основе базы данных IPA можно вычислить p-значения и z-показатели в зависимости от того, сколько мишеней каждого фактора транскрипции будет перекрыто (p-значения), и от степени соответствия известных эффектов (активации или ингибирования) мишеней в списках генов (z-показатель).

[0083] Сигнатуры генов, используемые для идентификации базального и люминального подтипов, использовались на исходной ткани для определения молекулярного подтипа 22 парных опухолей (ФИГ. 2). Из опухолей с ответом шесть опухолей были люминальными, и две были базальными (ФИГ. 2); см. также Denhaer 2014. Анализы дифференциальной экспрессии у респондеров показали, что вофатамаб воздействует на воспалительные и иммунные пути и миграцию иммунных клеток (ФИГ. 3).

[0084] В совокупности эти данные показывают, что люминальная биология может повышать чувствительность субъектов к комбинированному лечению вофатамабом и пембролизумабом независимо от присутствия или отсутствия *mutFGFR3*, что предполагает возможную роль этой комбинации в *mUC wtFGFR3*. Действие комбинации в отношении опухолей с базальной биологией также подтвердило эффективность. Эти биологические эффекты также могут быть важны при раке мочевого пузыря на более ранней стадии, например, при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (МНРМП). Если вофатамаб воздействует на миграцию иммунных клеток, он также может показывать эффективность при МНРМП либо после лечения БЦЖ, либо в комбинации с ним.

Пример 2: Клиническая оценка монотерапии вофатамабом и комбинированной терапии с пембролизумабом у субъектов с mUC

[0085] Клиническое исследование FIERCE-22 фазы 1b/2 было разработано для оценки комбинации вофатамаба с пембролизумабом. На ФИГ. 4 представлена схема исследования. Субъекты получали монотерапию вофатамабом с вводным периодом в течение двух недель, с парными биопсиями до и после, с последующим началом комбинированной терапии. После вводного периода начинали комбинированную терапию.

[0086] Первоначальный анализ промежуточных результатов был запланирован после включения 26 пациентов. В исследование были включены 28 пациентов. Второй промежуточный анализ планировали после включения 52 пациентов. Для включения в исследование пациенты с *mUC* не должны были ранее получать антител к PD-/L1, иметь

поддающееся измерению заболевание, балл по ECOG больше двух и прогрессирование на одной или больше линиях предыдущей химиотерапии препаратами платины или рецидив в течение 12 месяцев или меньше (нео)адьювантной химиотерапии. Демографические данные и анамнез лечения первых 28 пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1: Исходные демографические данные и анамнез лечения:

		Общее количество (n=28)	WT (n=20)	Mut/Fus (n=8)
<i>Исходные демографические данные</i>				
<b>Мужчины (n) (%)</b>		17 (61%)	11 (55%)	6 (75%)
<b>Медианный возраст (лет)</b>		62	60	65
<b>Белые (n, %)</b>		27 (96%)	19 (95%)	8 (100%)
<b>Среднее время от манифестации mUC (месяцы)</b>		8,7	7,2	12,1
<b>Балл по шкале ECOG (n, %)</b>	<b>0</b>	14 (50%)	10 (50%)	4 (50%)
	<b>1</b>	14 (50%)	10 (50%)	4 (50%)
<b>Гемоглобин (n, %)</b>	<b>&lt;10 г/дл</b>	4 (14%)	3 (15%)	1 (13%)
	<b>≥10 г/дл</b>	23 (82%)	17 (85%)	6 (75%)
<b>Метастазы в печени (n, %)</b>		9 (32%)	8 (40%)	1 (13%)
<b>Балл по шкале Беллмунта (n, %)</b>	<b>0</b>	9 (32%)	6 (30%)	3 (38%)
	<b>1</b>	12 (43%)	8 (40%)	4 (50%)
	<b>2</b>	6 (21%)	5 (25%)	1 (13%)
	<b>3</b>	1 (4%)	1 (5%)	0 (0%)
<i>Анамнез лечения</i>				
<b>Медианное число предыдущих линий терапии (диапазон)</b>		1 (1-5)	1 (1-5)	2 (1-3)
<b>Кол-во предыдущих схем (n, %)</b>	<b>1</b>	17 (61%)	14 (70%)	3 (38%)
	<b>2</b>	7 (25%)	3 (15%)	4 (50%)
	<b>≥3</b>	4 (14%)	3 (15%)	1 (13%)
<b>PD как наилучший ответ на предыдущую терапию (n, %)</b>		9 (32%)	6 (30%)	3 (38%)
<b>Медианное время от последней линии (месяцы)</b>		3,4	4,0	2,8

[0087] Основными оцениваемыми конечными показателями являлись безопасность и эффективность. Общий процент объективных ответов (ORR) оценивали исследователи с использованием RECIST 1.1, при этом любой начальный очаг в материале биопсии

считали нецелевым для оценки. Распределение первых 28 пациентов представлено в Таблице 2. Медианная экспозиция препарата была длительной, при этом большинство пациентов начали восемь или больше курсов лечения.

Таблица 2: Распределение - Фаза 2:

		<b>Общее количество (n=28)</b>	<b>WT (n=20)</b>	<b>Mut/Fus (n=8)</b>
<b>Пациенты, продолжающие участие в исследовании (n, %)</b>		14 (50%)	10 (50%)	4 (50%)
<b>На лечении (n, %)</b>		6 (21%)	5 (25%)	1 (13%)
<b>Экспозиция лекарственного средства (продолжение исследования)</b>	<b>Медианная продолжительность лечения (дни)</b>	143	147	126
	<b>Медианные дозы вофатамаба (n, диапазон)</b>	8 (2-16)	8 (2-16)	6 (3-10)
	<b>Медианные дозы пембролизумаба (n, диапазон)</b>	7 (1-15)	7 (1-15)	5 (2-9)
<b>Причины окончания лечения (n, %)</b>	<b>Смерть</b>	11 (39%)	8 (40%)	3 (38%)
	<b>PD по RECIST 1.1</b>	13 (46%)	9 (45%)	4 (50%)
	<b>Отзыв согласия</b>	2 (7%)	1 (5%)	1 (13%)
	<b>Решение исследователя</b>	0	0	0
	<b>TEAE*</b>	2 (7%)	1 (5%)	1 (13%)
	<b>Другое</b>	2 (7%)	2 (10%)	0
	<b>Невозможность последующего наблюдения из-за потери контакта с пациентом</b>	1 (4%)	1 (4%)	0
<b>Пригодные для оценки RECIST 1.1 (n)</b>		22	15	7

\* Ухудшение анемии и трахеобронхита

[0088] Клинический ответ изначальных 28 пациентов в Фазе 2 представлен в Таблице 3, и клинический ответ в пригодной для оценки RECIST 1.1 выборке представлен в Таблице 4.

Таблица 3: Клиническая ответ - Фаза 2:

	<b>Общее количество (n=28)</b>	<b>WT (n=20)</b>	<b>Mut/Fus (n=8)</b>
<b>Медианная PFS, мес (95% ДИ)</b>	5,9 (3,6, 8,0)	5,9 (3,6, 9,7)	5,0 (2,3, 8,0)
<b>Медианная длительность ответа (DOR), мес (95% ДИ)</b>	6,3 (4,4, NE)	6,4 (6,2, NE)	4,4 (NE)
<b>Медианная OS, mo</b>	NR	NR	NR

<b>Процент выживших через 12 мес, %</b>	57,2	57,9	62,5
---	------	------	------

Таблица 4: Клинический ответ - пригодная для оценки RECIST 1.1 выборка:

	<b>Общее количество (n=22)</b>	<b>WT (n=15)</b>	<b>Mut/Fus (n=7)</b>
<b>ОРР*, n (%)</b>	9 (41)	6 (40)	3 (43)
<b>Медианная продолжительность последующего наблюдения, мес</b>	9,4	12,0	8,7¶
<b>Процент контроля заболевания (DCR): частичный ответ (PR)/ стабильное заболевание (SD) (95% ДИ)</b>	NR	NR	NR

\* 1 пациент отозвал согласие до подтверждения PR, и у одного пациента наблюдали псевдопрогрессирование при следующем сканировании.

¶ Пациенты в mut/fus проходили последующее наблюдение приблизительно на 4 месяца меньше.

[0089] Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, возникающие при лечении (TEAE), больше чем или по меньшей мере у 15% пациентов из 36 пациентов в Фазах 1b и 2 представлены в Таблице 5. О случаях гиперфосфатемии или токсических воздействий на глаза или ногти не сообщалось. Большинство TEAE были преимущественно 1 степени, возникали на ранних этапах исследования и разрешались во время лечения в рамках исследования.

Таблица 5: Часто встречающиеся TEAE у ≥15% пациентов в Фазе 1b/2:

<b>Медицинский словарь терминов для нормативной деятельности, предпочтительный термин</b>	<b>Любой степени, n (%) n=36*</b>	<b>Степень ≥3, n (%) n=36</b>
<b>Анемия</b>	15 (42)	4 (11)¶
<b>Усталость</b>	14 (39)	1 (3)
<b>Гипертермия</b>	10 (28)	0
<b>Диарея</b>	9 (25)	0
<b>Тошнота</b>	7 (19)	1 (3)
<b>Запор</b>	6 (17)	0
<b>Инфекция мочевыводящих путей</b>	6 (17)	3 (8)

\* Включает 8 пациентов Фазы 1b.

¶ 1 из 4 случаев произошел в Фазе 1b.

[0090] Наиболее часто встречающиеся TEAE, связанные с вофатамабом, более чем или по меньшей мере у 15% пациентов из 36 пациентов в Фазах 1b и 2 представлены в Таблице 6. О TEAE степени 3 или более высокой степени, связанных с вофатамабом, не сообщалось. Наиболее частыми TEAE, связанными с вофатамабом, являлись утомляемость и диарея.

Таблица 6: Связанные с вофатамабом TEAE у ≥15% пациентов в Фазе 1b/2:

<b>Медицинский словарь терминов для нормативной деятельности, предпочтительный термин</b>	<b>Любой степени, n (%) n=36*</b>	<b>Степень ≥3, n (%) n=36</b>
<b>Усталость</b>	8 (22)	0
<b>Диарея</b>	6 (17)	0

\* Включает 8 пациентов Фазы 1b.

[0091] Вводное окно вофатамаба хорошо переносилось, при этом парные биопсии

были безопасно получены у большинства пациентов (80%). Комбинированная терапия с пембролизумабом также хорошо переносилась. Снижений дозы вофатамаб не производили, и остановки лечения были редкими - 6 остановок в течение 303 курсов. Серьезными АЕ, наблюдавшимися у  $\geq 2$  пациентов, были инфекция мочевых путей (n=2; 6%) и острое повреждение почек (n=2; 6%). Ни один из серьезных SE не был связан с вофатамабом.

[0092] В пригодной для оценки RECIST 1.1 группе в исследовании Фазы 2 ORR был приблизительно в два раза больше, чем только с одним пембролизумабом. ORR для всех 22 пациентов с пригодными для оценки поражениями составлял 40% (9 из 22). ORR для WT составлял 40% (6 из 15), а для Mut/Fus составлял 43% (3 из 7). Таким образом, ответы были аналогичными независимо от статуса FGFR3 Mut/Fus или WT (ФИГ. 5, 13). Показатели выживаемости без прогрессирования (PFS) оказались благоприятными у пациентов, получавших комбинированную терапию (5,9 месяцев; 95% ДИ 3,6, 8,0) в сравнении с одним пембролизумабом (2,1 месяца; 95% ДИ 2,0, 2,2). DOR была меньше, чем сообщалось ранее с одними CPI, и, по-видимому, не позволяет прогнозировать OS. Медианная OS не была достигнута ни у одного из пациентов WT, которых наблюдали в течение по меньшей мере 12-мес периода последующего наблюдения.

[0093] Вводная монотерапия вофатамабом вызывала апрегуляцию генов, связанных с воспалительным ответом и иммунными изменениями, и изменения иммунных путей у респондеров (ФИГ. 6). Клинический ответ коррелировал с молекулярными подгруппами, причем повышенную частоту ответа (6 из 8) наблюдали в люминальной подгруппе (т.е. у субъектов с опухолями, которые были "иммунологически холодными") (ФИГ. 7-12), что дает основания предполагать, что комбинированная терапия может быть особенно эффективной для этого подтипа. Присутствие связанных с раком фибробластов (CAF), по-видимому, является вероятным механизмом, связанным с плохим ответом. Пациенты с p53-подобными опухолями, по-видимому, отвечали слабо (ФИГ. 14).

[0094] Вофатамаб вызывал иммунологические изменения путем ингибирования FGFR3. В предварительном исследовании подтипов вофатамаб в комбинации с пембролизумабом улучшает ответы с подтипами рака мочевого пузыря, кроме p53-подобной группы. Резистентность к лечению может быть связана с p53-подобной подгруппой пациентов. У нескольких пациентов устойчивый клинический результат лечения проявился после определения прогрессирования согласно RECIST 1.1.

#### ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures (2018)
2. Bai et al. Cancer Res 70(19):7630-7639 (Aug. 13, 2010)
3. Bellmunt et al. J Clin Oncol 27(27):4454-4461 (Aug. 17, 2009)
4. Brooks et al. Clin Cancer Res 18(7):1855-1862 (Mar. 2, 2012)
5. Bumbaca et al. MAbs 3(4):376-386 (July 1, 2011)
6. Costantini et al. Scientific World Journal 11:1981-1994 (Oct. 26, 2011)
7. Denrauer et al. Proc Natl Acad Sci USA 111(8):3110-3115 (Feb. 11, 2014)

8. Eble et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France. IARC Press (2004)
9. Jemal et al. *CA Cancer J Clin.* 61(2):69-90 (Mar.-Apr. 2011)
10. Lafitte et al. *Mol. Cancer* 12:83 (July 31, 2013)
11. Pardoll *Nat Rev Cancer* 12(4):252-264 (Mar. 22, 2012)
12. Siefker-Radtke et al. *J Clin Oncol* 20(5):1361-1367 (Mar. 1, 2002)
13. Sternberg et al. *J Clin Oncol* 19(10):2638-2646 (May 15, 2001)
14. Vallot et al. *J Natl Cancer Inst* 103(1):47-60 (Dec. 20, 2010)
15. von der Maase et al. *J Clin Oncol* 18(17):3068-3077 (Sept. 2000)
16. Wu *Nat Rev Cancer* 5(9):713-725 (Sept. 2005)
17. Zhao et al. *Clin Cancer Res* 16(23):5750-5758 (Dec. 1, 2010)

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения люминального рака мочевого пузыря, экспрессирующего FGFR3 дикого типа, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки.
2. Способ по п.1, где ингибитор FGFR3 является антагонистическим ингибитором FGFR3.
3. Способ по п.2, где антагонистический ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3.
4. Способ по п.3, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-H1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1, CDR-H2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, и CDR-H3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3.
5. Способ по п.4, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7.
6. Способ по п.3, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-L1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, CDR-L2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:5, и CDR-L3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:6.
7. Способ по п.6, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8.
8. Способ по п.1, где ингибитором FGFR3 является вофатамаб.
9. Способ по п.1, где ингибитор контрольной точки является ингибитором PD1.
10. Способ по п.9, где ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD-L1.
11. Способ по п.10, где антагонистическое антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.
12. Способ по п.9, где ингибитором PD1 является пембролизумаб.
13. Способ лечения люминального рака мочевого пузыря, экспрессирующего FGFR3 дикого типа, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества антагонистического ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора PD1.
14. Способ по п.13, где антагонистический ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3.
15. Способ по п.14, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-H1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1,

CDR-H2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, CDR-H3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7.

16. Способ по п.14, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-L1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4, CDR-L2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:5, CDR-L3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:6, и вариабельную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8.

17. Способ по п.13, где ингибитором FGFR3 является вофатамаб.

18. Способ по п.13, где ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD-L1.

19. Способ по п.18, где антагонистическое антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

20. Способ по п.13, где ингибитором PD1 является пембролизумаб.

21. Способ лечения субъекта, имеющего рак, экспрессирующий FGFR3 дикого типа, нуждающегося в этом, где способ включает:

(a) скрининг субъекта на сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или больше связанными с раком фибробластами, или на экспрессию p53;

(b) определение, имеет ли субъект сигнатуру генов, которая коррелирует с одним или больше связанными с раком фибробластами, или имеет экспрессию p53;

(c) на основе определения в этапе (b) -

(i) если субъект не имеет сигнатуры генов или экспрессии p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки, и

(ii) если субъект действительно имеет сигнатуру генов или экспрессию p53, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR3 в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора контрольной точки и дополнительного противоопухолевого средства.

22. Способ по п.21, где ингибитор FGFR3 является антагонистическим антителом к FGFR3.

23. Способ по п.21, где антагонистическое антитело к FGFR3 включает CDR-H1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:1, CDR-H2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, CDR-H3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:3, и вариабельную область тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:7.

24. Способ по п.21, где антагонистическое антитело FGFR3 включает CDR-L1, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4,

CDR-L2, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:5, CDR-L3, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:6, и переменную область легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:8.

25. Способ по п.21, где ингибитором FGFR3 является вофатамаб.

26. Способ по п.21, где ингибитор контрольной точки является ингибитором PD1.

27. Способ по п.26, где ингибитор PD1 является антагонистическим антителом к PD-L1, выбранным из группы, состоящей из MEDI-4736, RG7446, BMS-936559, MSB0010718C и MPDL3280A.

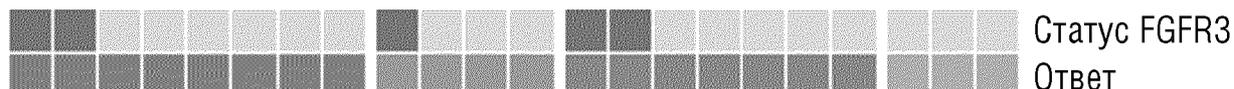
28. Способ по п.21, где ингибитором PD1 является пембролизумаб.

29. Способ по п.21, где рак является люминальным раком мочевого пузыря.

По доверенности

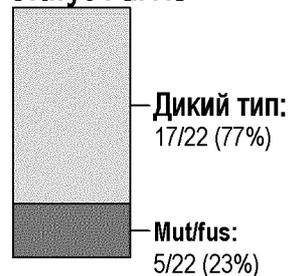
# ФИГ.1

## Показатели пациентов

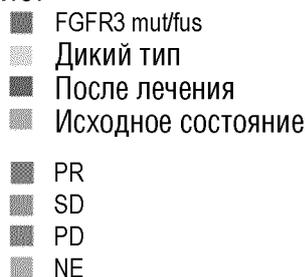
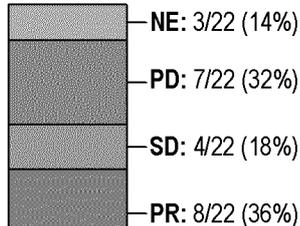


NE, не оценивали; 8D, стабильное заболевание.

### Статус FGFR3

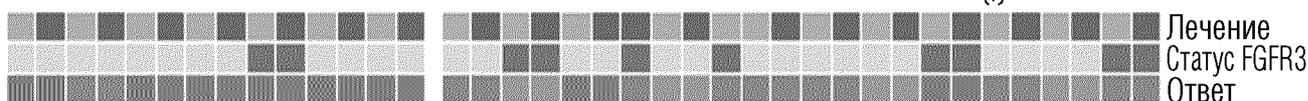
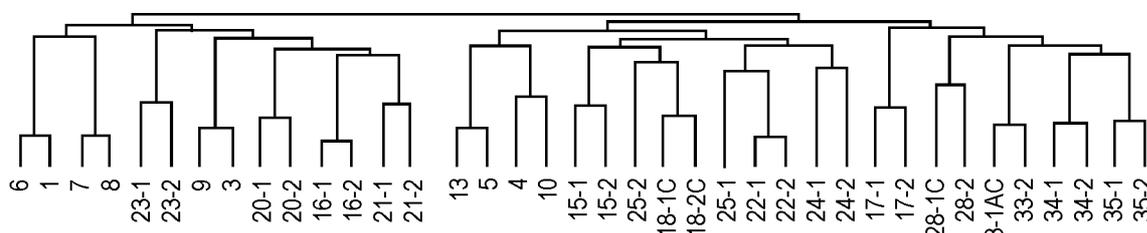


### Ответ



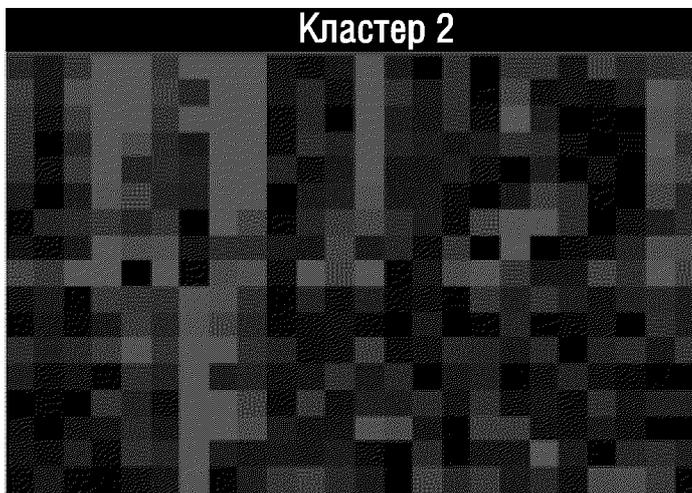
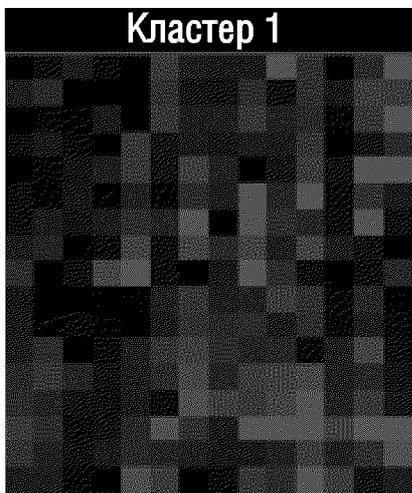
## Кластер 1

## Кластер 2



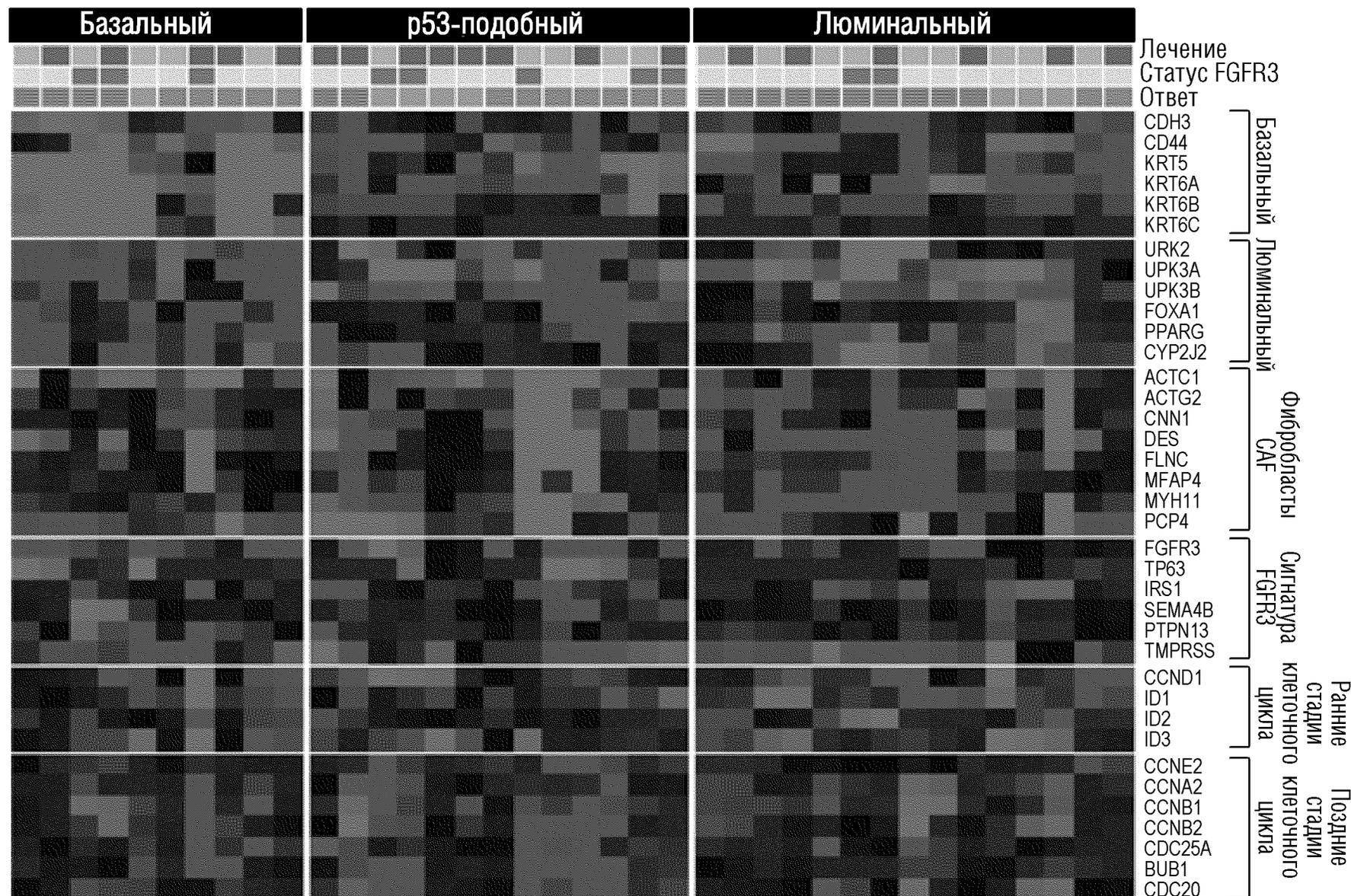
## Кластер 1

## Кластер 2



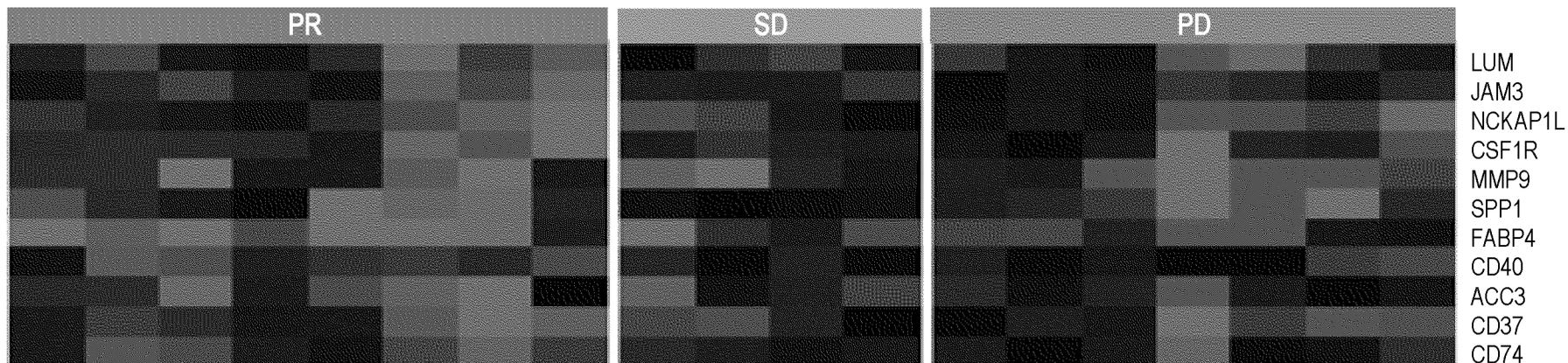
- CD247
- CD3D
- CD3E
- CD3G
- CD40LG
- CD28
- IL12RB2
- ICOS
- HLA-DOB
- CD4
- HLA-DMA
- IL27RA
- DLL1
- IL6R
- HLA-A
- IL18R1
- IRS1

# ФИГ.2

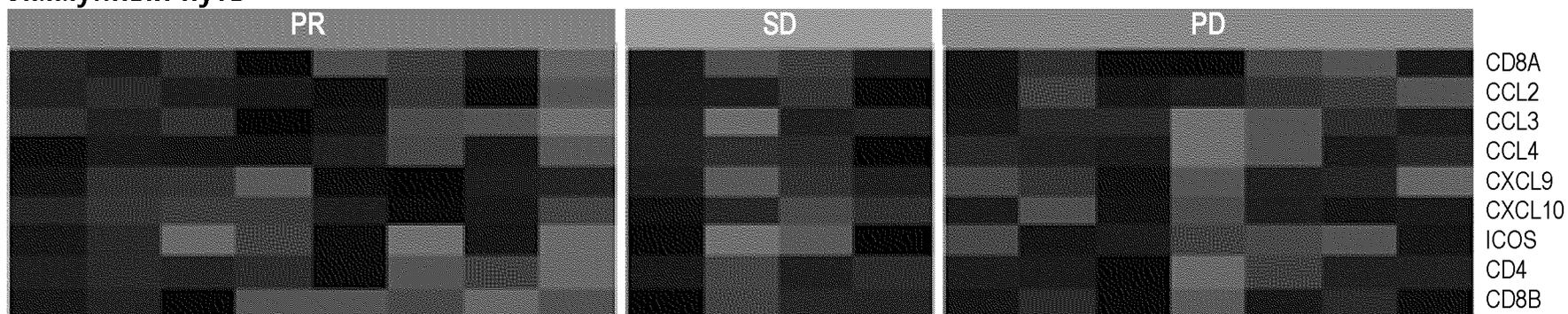


# ФИГ.3

Воспалительный ответ ( $p < 0,01$ )



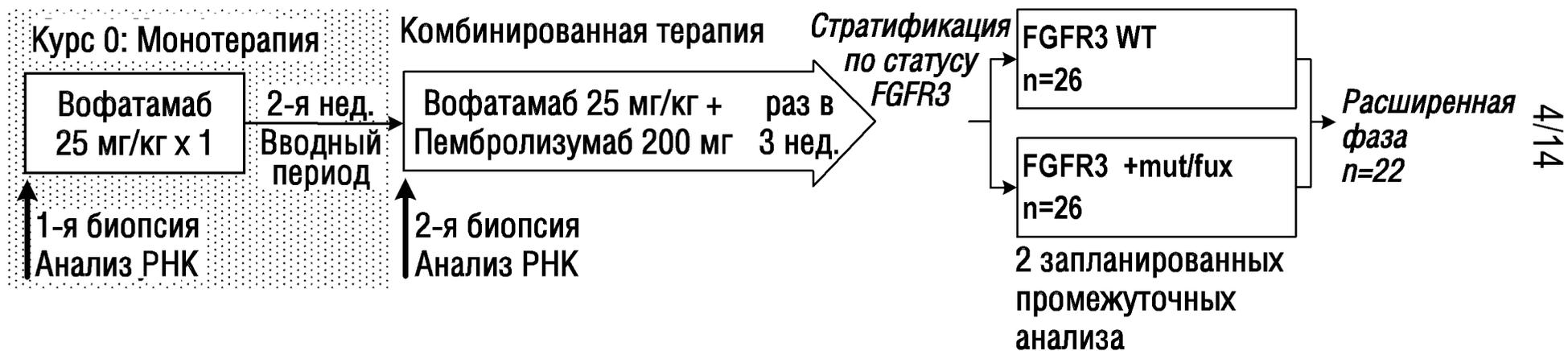
Иммунный путь



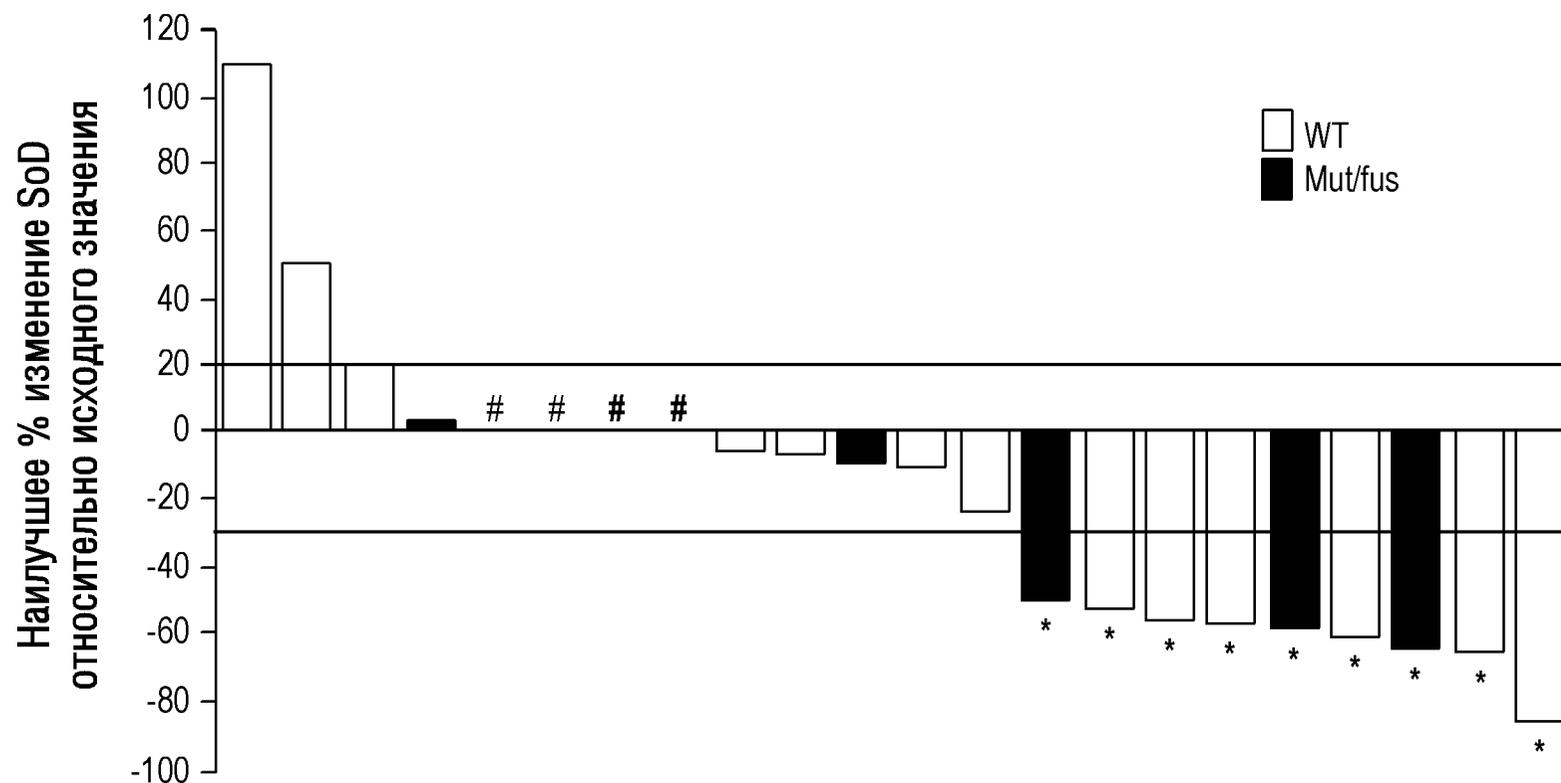
Экспрессия: отношение показателей после/до лечения

-3 -2 -1 0 1 2 3

# ФИГ.4

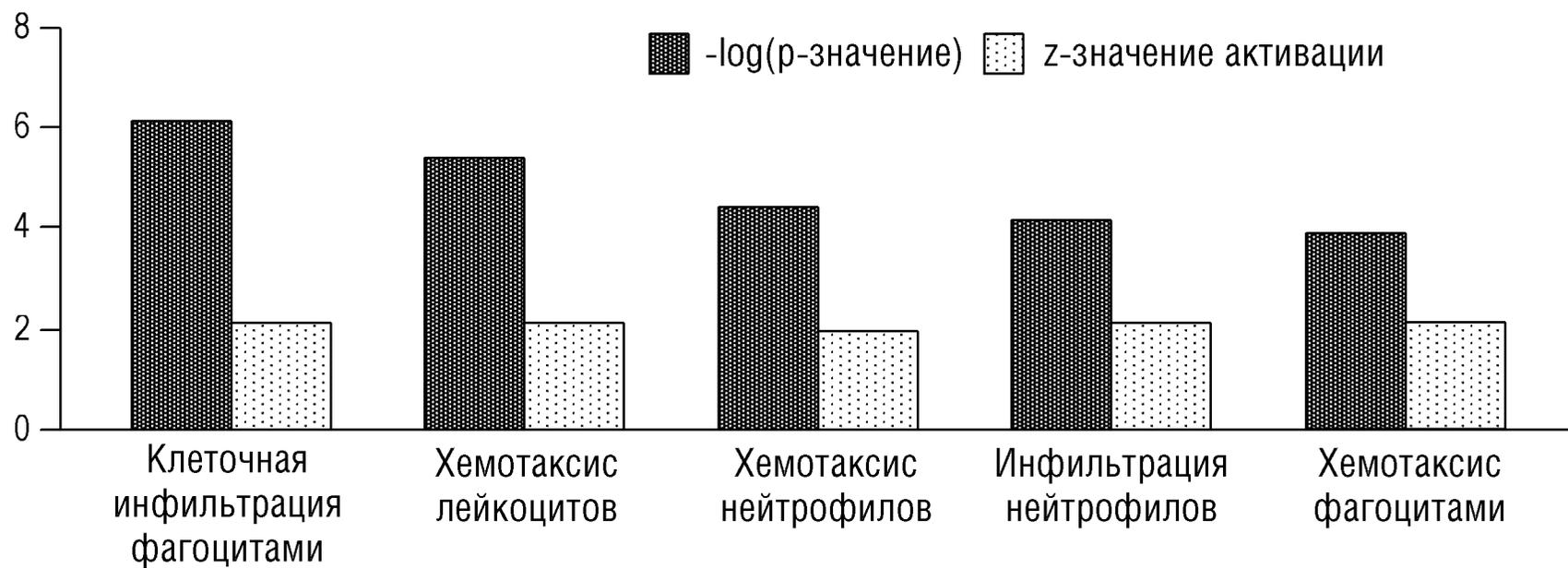


ФИГ.5

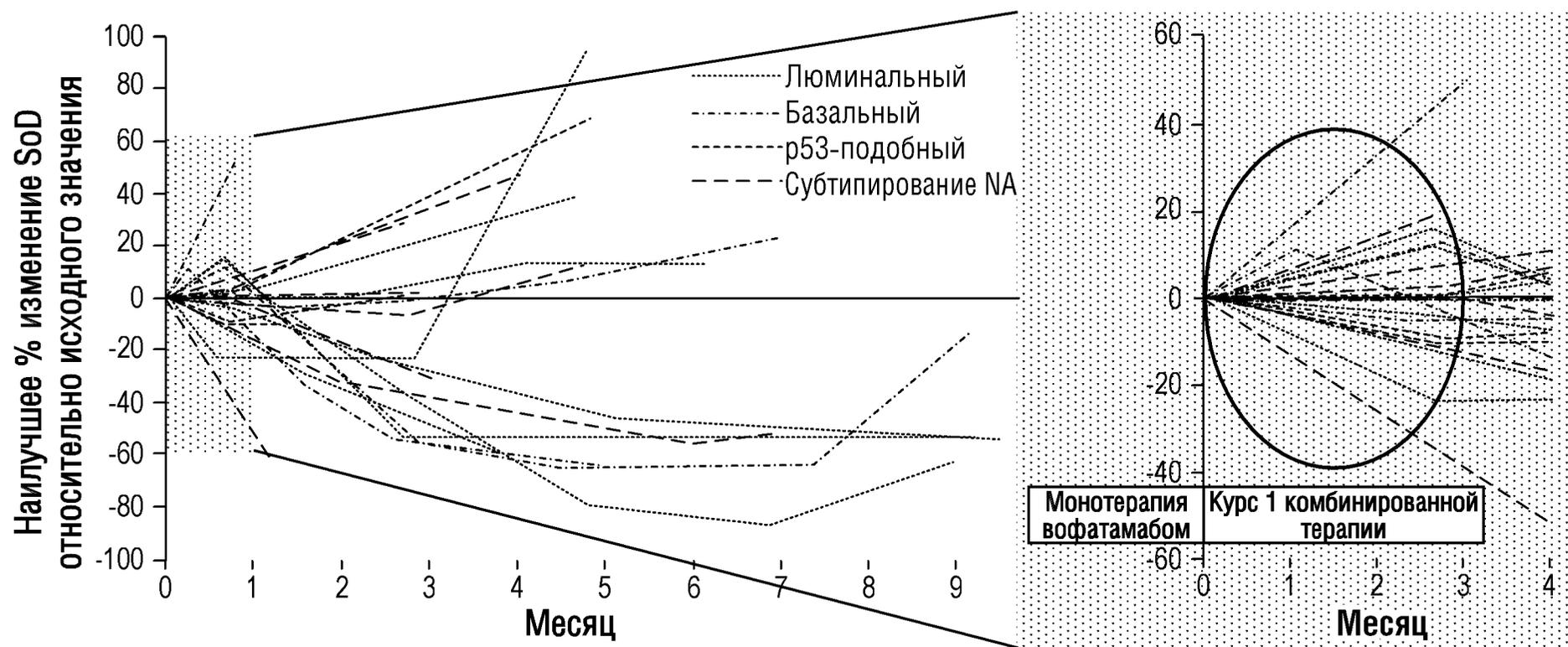


\*Наилучший ответ как полный или частичный ответ (CR или PR) #Без изменений по сравнению с исходными показателями. Пунктирные линии обозначают пороговые значения RECIST 1.1 при +20% и -30%. SoD, сумма диаметров.

ФИГ.6



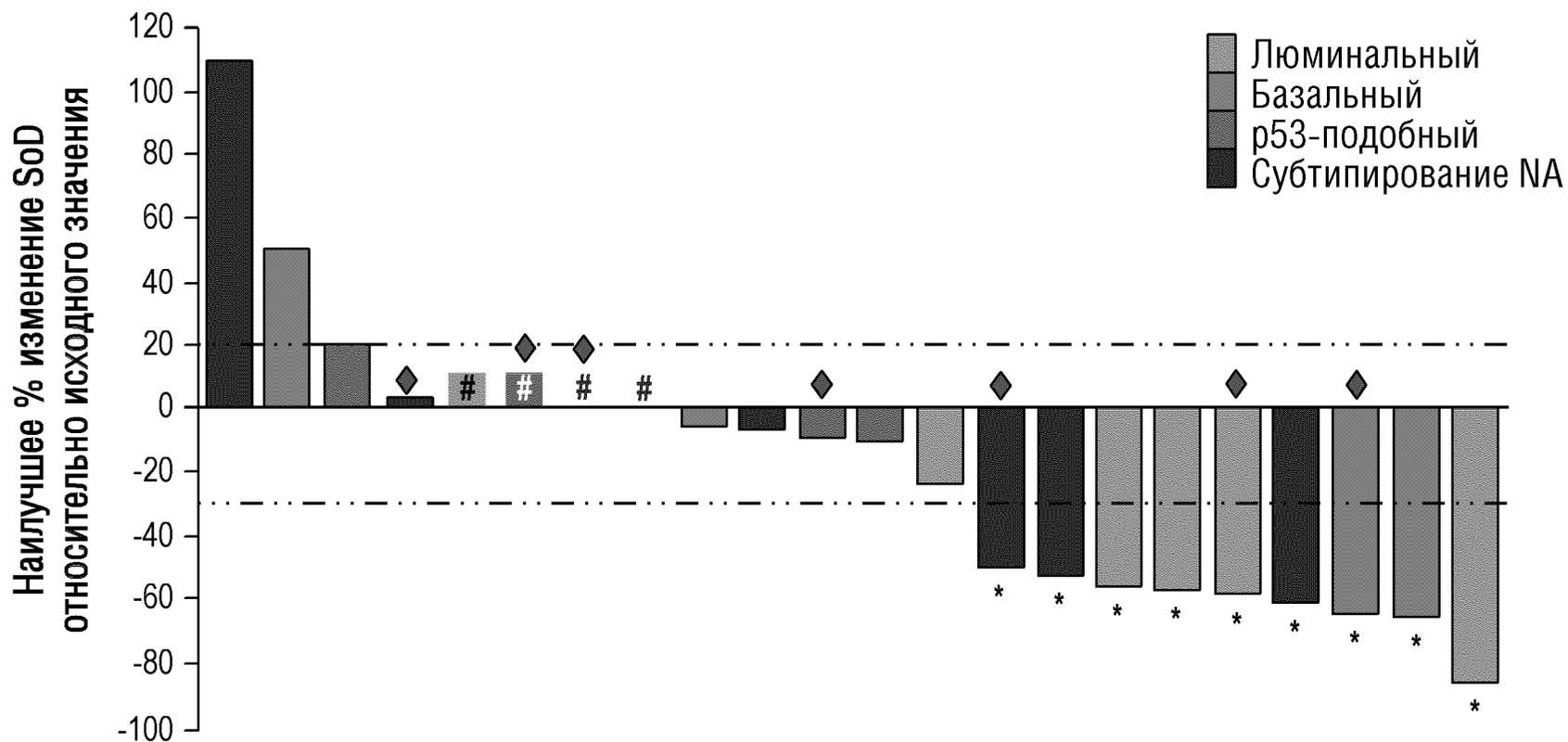
ФИГ.7



Первую оценку опухоли проводили в конце Курса 1, через 5 недель после начала монотерапии вофатамабом.



# ФИГ.9

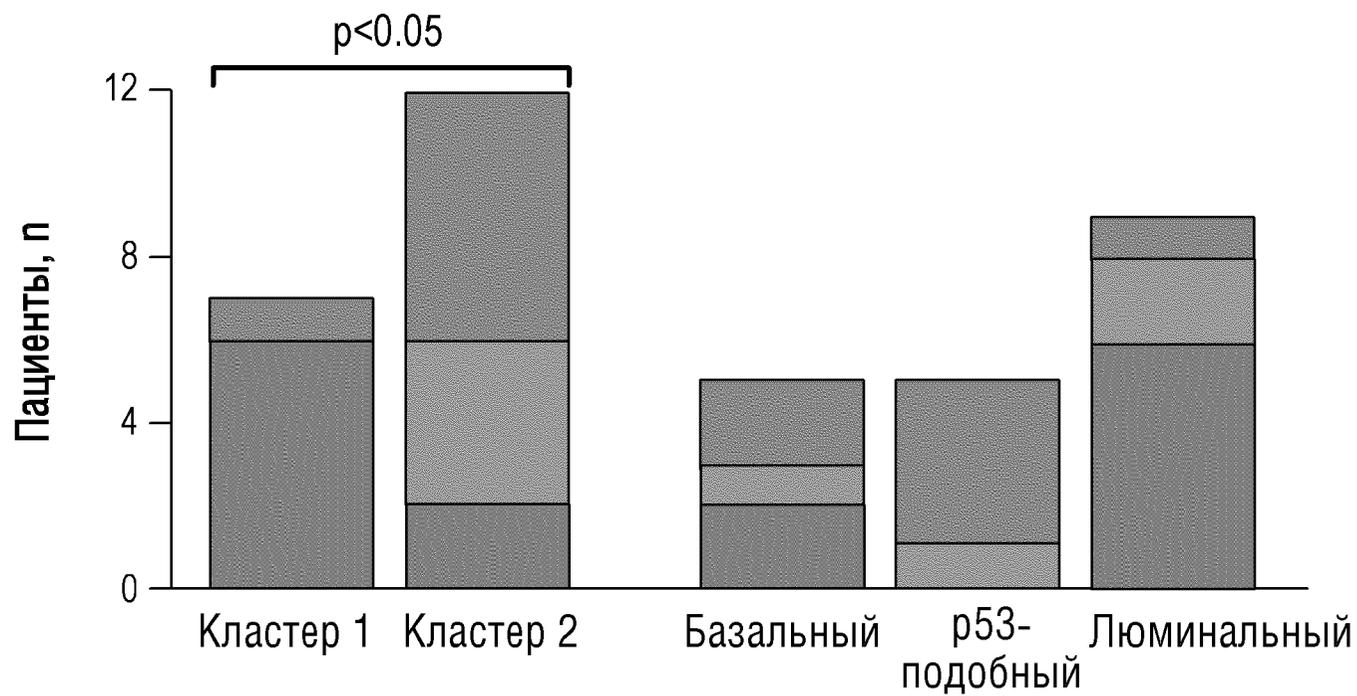


◆ FGFR3 mut/fus;

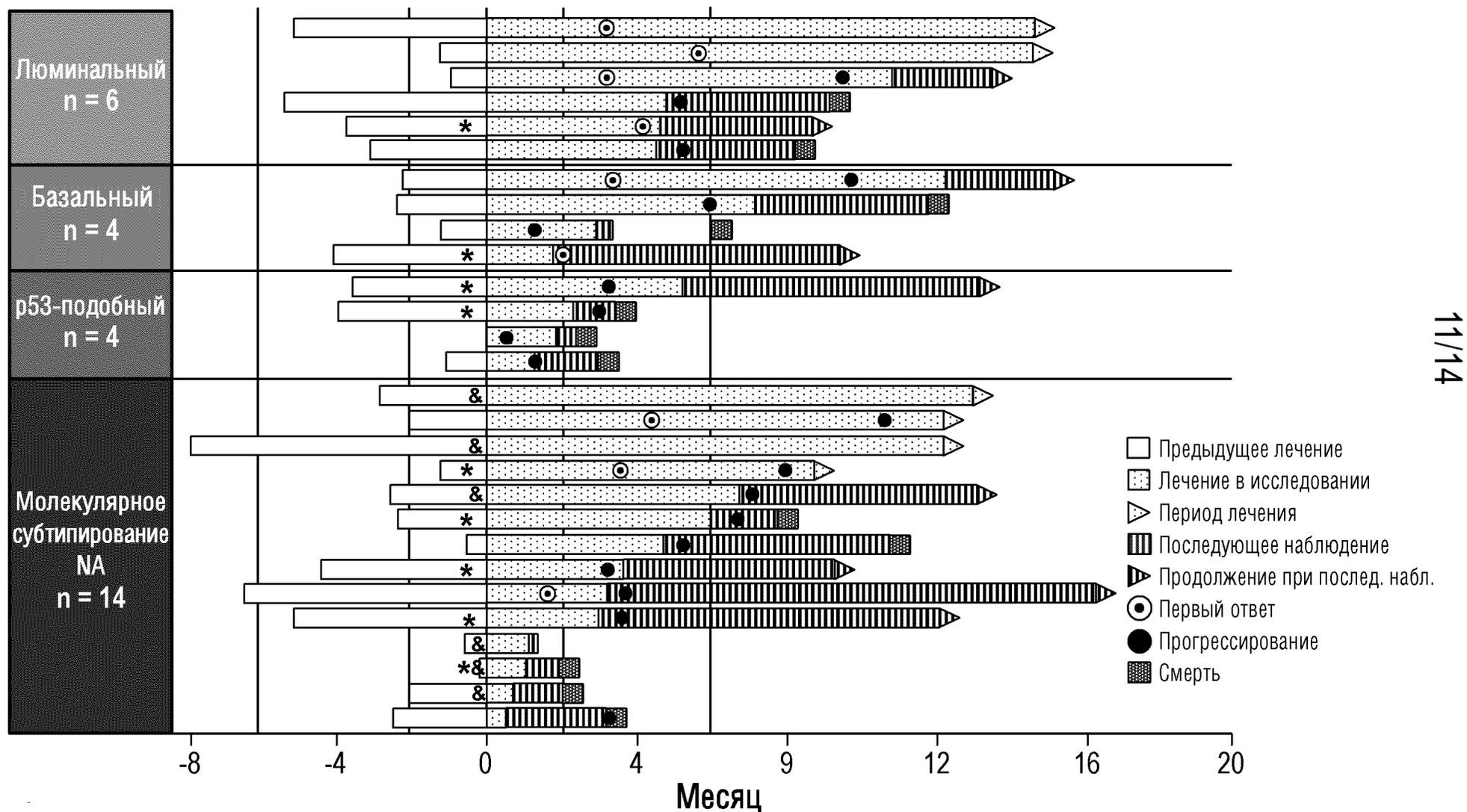
\* Наилучший ответ как CR или PR; # Без изменений по сравнению с исходными показателями.

Пунктирные линии обозначают пороговые значения RECIST 1.1 при +20% и -30%. NA, нет данных.

ФИГ.10



ФИГ.11



11/14

\* FGFR3 mut/fus; & Пациент не подходит для оценки по RECIST 1.1

## ФИГ.12

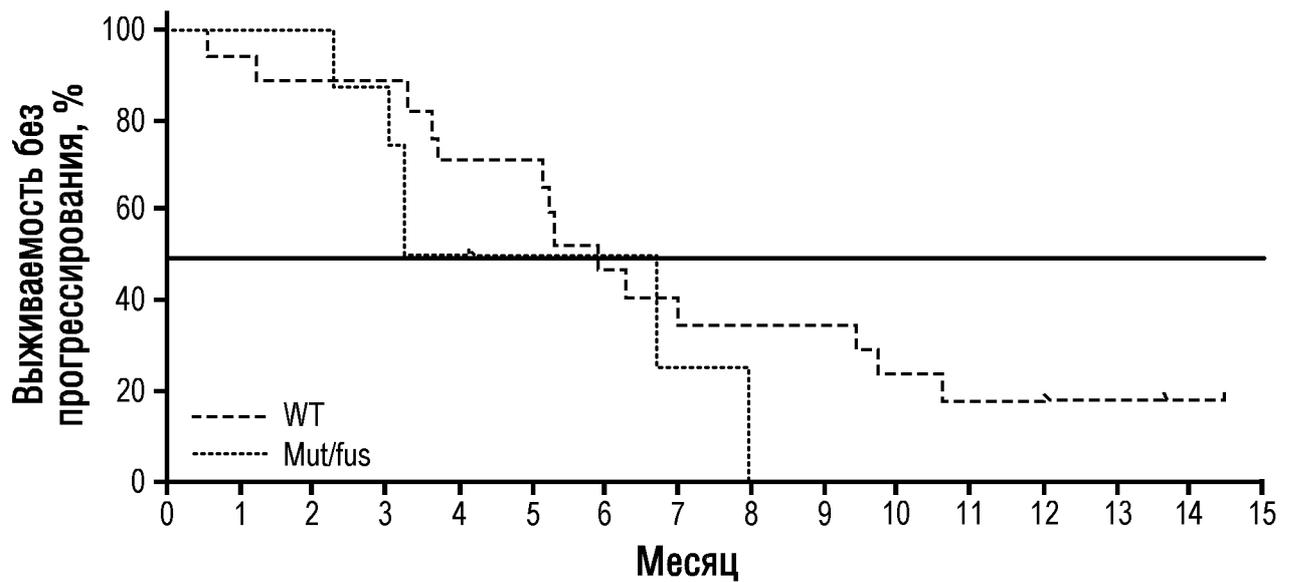
### Сведения о пациенте

- Мужчина, 57 лет, WT
- Проявление метастазирующего заболевания
- Прогрессирование после 2 предыдущих линий терапии, включая применение соединений платины (ноябрь 2017)
- Лечение в исследовании, июнь 2018
- PR достигнут за 6 мес
- Продолжение при последующем наблюдении

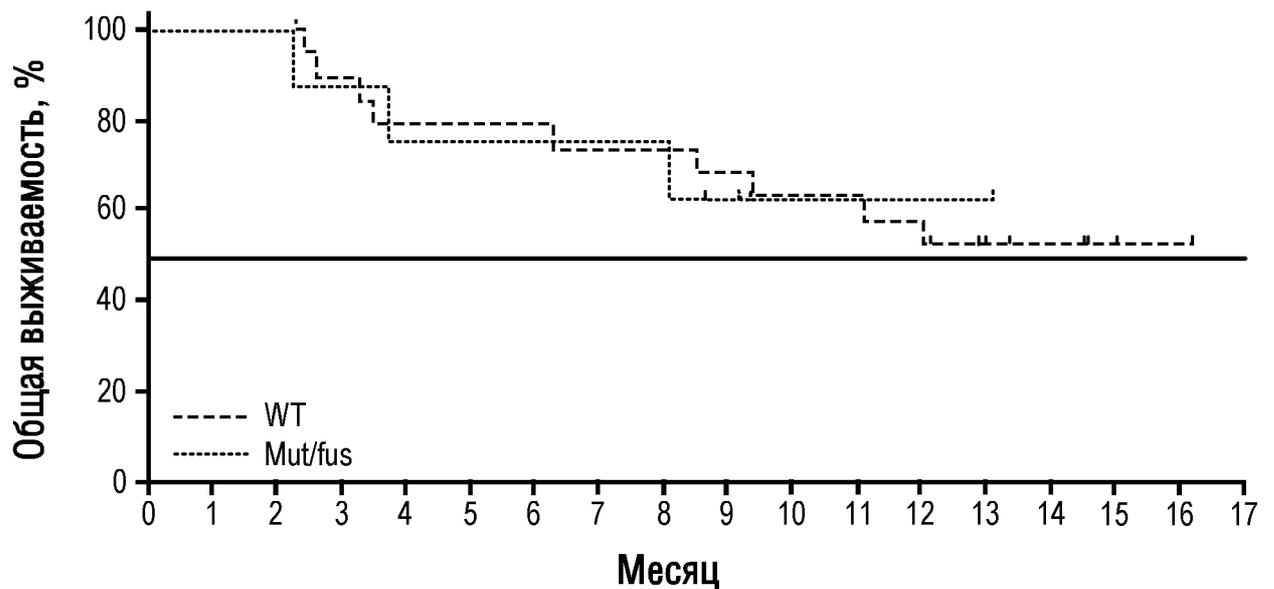


## ФИГ.13

## Выживаемость без прогрессирования



## Общая выживаемость



ФИГ.14

