

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **202192656** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.02.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.03.27

(54) **ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ FGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ
КАРЦИНОМЫ**

(31) 19166428.3; 19188971.6

(32) 2019.03.29; 2019.07.30

(33) EP

(86) PCT/US2020/025166

(87) WO 2020/205493 2020.10.08

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
О'Хейган Энн Элизабет, Сантьяго-
Уокер Эйдеми Елена, Эведхэни
Энджели Нарайан (US)

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

(57) В изобретении описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающие оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) и лечение пациента с помощью ингибитора FGFR. Также в изобретении описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), включающие введение ингибитора FGFR.

202192656
A1

202192656

A1

**ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ FGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ
КАРЦИНОМЫ****ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

В данном документе раскрыты способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающие оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) и лечение пациента с помощью ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) присутствуют в образце. Также в данном документе раскрыты способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), включающие введение ингибитора FGFR.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Выявление генетических аномалий может быть применимым при выборе подходящего(подходящих) терапевтического(терапевтических) средства(средств) для пациентов с раком. Это также может быть применимым для пациентов с раком, которым не подходит основной возможный способ лечения (терапия первой линии) для этого типа рака, особенно если не существует общепринятого стандарта лечения для терапии второй и последующих линий. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, участвующих в регуляции выживаемости, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Изменения FGFR, в том числе мутации FGFR и слияния с участием FGFR или транслокации в нем, наблюдаются при некоторых видах рака. В настоящее время не существует одобренных видов терапии ингибитором FGFR, которые были бы эффективными у пациентов с изменениями FGFR.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающие, заключающиеся в или по сути заключающиеся в: (a) оценивании биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой

мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и (b) лечении пациента с помощью ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

Также в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, включающие введение ингибитора FGFR пациенту, заключающиеся в этом или по сути заключающиеся в этом, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В определенных вариантах осуществления способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, дополнительно включают оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR до введения ингибитора FGFR.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменения FGFR предусматривают FGFR2-BICC1 и FGFR2-CASP7.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR2-CASP7 и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C; FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C или FGFR3 S249C и FGFR3

Y373C.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C/FGFR2-BICC1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3_TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR представляют собой FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 S249C и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В дополнительных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб. В дополнительных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят ежедневно, в частности один раз в день. В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день по графику непрерывного ежедневного введения доз. В дополнительных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 14-21 день после начала лечения, если (а) пациент характеризуется уровнем фосфатов (PO_4) в сыворотке крови, который составляет менее приблизительно 5,5 мг/дл через 14-21 день после начала лечения; и (b) введение эрдафитиниба в дозе 8 мг один раз в день не приводило к нарушению со стороны глаз, или (c) введение эрдафитиниба в дозе 8 мг один раз в день не приводило к нежелательной реакции степени 2 или выше.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения уротелиальной

карциномы, раскрытых в данном документе, эрдафитиниб присутствует в твердой лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Краткое описание, а также следующее подробное описание будут более понятны при их рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. С целью иллюстрации раскрытых способов на графических материалах показаны иллюстративные варианты осуществления способов; однако, способы не ограничены конкретными раскрытыми вариантами осуществления. На графических материалах представлено следующее.

На **фиг. 1** представлена схема исследования для многоцентрового открытого исследования фазы 2 для оценки эффективности и безопасности эрдафитиниба у субъектов с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (рецептора фактора роста фибробластов) (транслокациями или мутациями FGFR).

На **фиг. 2** показаны ответы пациентов на лечение эрдафитинибом в дозе 8 мг в день непрерывно (схема 3); показатели частоты объективного ответа (ORR) среди подгрупп пациентов.

На **фиг. 3**, которая включает **фиг. 3A-C**, показаны каскадные диаграммы уменьшения суммы диаметров целевых очагов поражения после лечения эрдафитинибом. Уменьшение у пациентов, подвергавшихся лечению (**фиг. 3A**) эрдафитинибом в дозе 8 мг в день непрерывно (схема 3), (**фиг. 3B**) эрдафитинибом в дозе 10 мг с интервалами (схема 1) и (**фиг. 3C**) эрдафитинибом в дозе 6 мг в день непрерывно (схема 2), среди всех пациентов, подвергавшихся лечению.

Фиг. 4 представляет собой график "дорожек бассейна" для ответов на лечение эрдафитинибом среди всех пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день непрерывно. Ответы приведены согласно оценке исследователей.

На **фиг. 5**, которая включает **фиг. 5A-5B**, изображена выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость среди пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день непрерывно (схема 3). Кривая Каплана-Мейера для (**фиг. 5A**) выживаемости без прогрессирования и (**фиг. 5B**) общей выживаемости после лечения эрдафитинибом в дозе 8 мг непрерывно.

На **фиг. 6**, которая включает **фиг. 6A-6B**, изображена общая выживаемость среди пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 10 мг с интервалами и 6 мг в день непрерывно. Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости после лечения (**фиг. 6A**) эрдафитинибом в дозе 10 мг с интервалами (схема 1) и (**фиг. 6B**) эрдафитинибом в дозе 6 мг в день непрерывно (схема 2).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следует отметить, что определенные признаки настоящего изобретения, которые

для наглядности описаны в данном документе в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предусмотрены в комбинации в одном варианте осуществления. Иными словами, если это не является очевидно несовместимым или специально не исключено, считается, что каждый отдельный вариант осуществления является комбинируемым с любым(любыми) другим(другими) вариантом(вариантами) осуществления, и считается, что такая комбинация является другим вариантом осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предусмотрены в отдельности или в любой подкомбинации. Наконец, хотя вариант осуществления можно описать в качестве части последовательности стадий или части более общей структуры, каждую указанную стадию можно считать независимым вариантом осуществления самим по себе, комбинируемым с другими.

Определенная терминология

Переходные термины "содержащий", "по сути состоящий из" и "состоящий из" предназначены для обозначения их общепринятых значений в профессиональном языке патентов; то есть (i) термин "содержащий", который является синонимом терминов "включающий", "включающий в себя" или "характеризующийся", является включающим или открытым и не исключает дополнительные, не упомянутые элементы или стадии способа; (ii) термин "состоящий из" исключает любые элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) термин "по сути состоящий из" ограничивает объем пункта формулы изобретения указанными материалами или стадиями "и теми, которые существенно не влияют на основную(основные) и новую(новые) характеристику(характеристики)" заявляемого изобретения. Более конкретно, основные и новые характеристики относятся к способности способа обеспечивать по меньшей мере одно из преимуществ, описанных в данном документе, в том числе без ограничения способности улучшать выживаемость популяции людей по сравнению с выживаемостью сравнительной популяции людей, описанной в другом месте данного документа. Также предусмотрены варианты осуществления, описанные посредством фразы "содержащий" (или ее эквивалентов), как и те варианты осуществления, которые независимо описаны посредством выражений "состоящий из" и "по сути состоящий из".

Если значение выражено в качестве примерной величины путем применения обозначения "приблизительно", понятно, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. В целом, применение термина "приблизительно" указывает на примерные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью раскрытого объекта изобретения, и должны интерпретироваться в конкретном контексте, в котором его применяют с учетом его функции. Специалист в данной области сможет интерпретировать это в порядке обычной практики. В некоторых случаях количество значащих цифр, используемых для конкретного значения, может представлять собой один неограничивающий способ определения объема слова "приблизительно". В других случаях градации, используемые в ряде значений, можно

применять для определения предполагаемого диапазона, соответствующего термину "приблизительно" для каждого значения. Все диапазоны там, где они присутствуют, являются включающими и комбинируемыми. Иными словами, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое значение в пределах этого диапазона.

Если не указано иное, термин "приблизительно" означает отклонение на $\pm 10\%$ от связанного с ним значения, но дополнительные варианты осуществления включают те, где отклонение может составлять $\pm 5\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$ или $\pm 50\%$.

При наличии перечня, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент из этого перечня и каждая комбинация из этого перечня представляет собой отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов осуществления, представленный в виде "А, В или С", следует интерпретировать как включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

Используемая в данном документе форма единственного числа включает форму множественного числа.

Следующие сокращения применяются во всем настоящем раскрытии: FGFR (рецептор фактора роста фибробластов); FGFR3-TACC3 v1 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и вариант 1 трансформирующего кислотного белка 3, содержащего суперспираль, также называемая в данном документе как FGFR3-TACC3 V1); FGFR3-TACC3 v3 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и вариант 3 трансформирующего кислотного белка 3, содержащего суперспираль, также называемая в данном документе как FGFR3-TACC3_V2); FGFR3-BAIAP2L1 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и белок 1, подобный белку 2, ассоциированному со специфичным для головного мозга ингибитором ангиогенеза 1); FGFR2-BICC1 (слияние генов, кодирующих FGFR2 и гомолог 1 Bicaudal C); FGFR2-CASP7 (слияние генов, кодирующих FGFR2 и каспазу 7).

Используемый в данном документе термин "пациент" предназначен для обозначения любого животного, в частности млекопитающих. Таким образом, способы являются применимыми к людям и животным, отличным от человека, хотя наиболее предпочтительно к людям. Термины "пациент", и "субъект", и "человек" можно использовать взаимозаменяемо.

Термины "лечить" и "лечение" относятся к лечению пациента, пораженного патологическим состоянием, и относятся к эффекту, который облегчает состояние путем уничтожения раковых клеток, но также к эффекту, который приводит к подавлению прогрессирования состояния и включает снижение темпов прогрессирования, остановку темпов прогрессирования, улучшение состояния и излечение состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры (т. е. профилактики).

Термин "рак", используемый в данном документе, относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемой пролиферации и в некоторых случаях к метастазированию (распространению).

Термины "совместное введение" или подобные, используемые в данном документе, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и они

предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводят одним и тем же или разными путями введения или в одно и то же или разное время.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и содержащий как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что как активные ингредиенты, например эрдафитиниб и сопутствующее средство, оба вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или единичной лекарственной формы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например эрдафитиниб и сопутствующее средство, вводят пациенту в виде отдельных единиц либо отдельных лекарственных форм одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных промежуточных временных пределов, где такое введение обеспечивает безопасные и эффективные уровни двух активных ингредиентов в организме пациента-человека. Последнее также относится к коктейльной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов.

Термин "график непрерывного ежедневного введения доз" относится к введению конкретного терапевтического средства без каких-либо "лекарственных каникул" при приеме конкретного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления график непрерывного ежедневного введения доз конкретного терапевтического средства включает введение конкретного терапевтического средства ежедневно примерно в одно и то же время каждый день.

Термин "выживаемость без прогрессирования" определяется как время от первой дозы до даты документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

Термин "продолжительность ответа" определяется как время от первоначального документального подтверждения ответа до даты документального подтверждения прогрессирования заболевания или смерти.

Термин "общая выживаемость" определяется как время от первой дозы до даты смерти. Данные о пациентах, которые живы или статус которых неизвестен, цензируются по последней дате, в которую известно, что пациент жив.

Термин "плацебо", используемый в данном документе, означает введение фармацевтической композиции, которая не содержит ингибитор FGFR.

Термин "рандомизация", относящийся к клиническому испытанию, относится к времени подтверждения пригодности пациента для участия в клиническом испытании и его распределения в группу лечения.

Термины "набор" и "готовое изделие" используются в качестве синонимов.

Термин "биологические образцы" относится к любому образцу от пациента, из которого могут быть получены раковые клетки и в котором возможно выявление генетического изменения FGFR. Подходящие биологические образцы включают без ограничения кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли

или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может представлять собой ткань, фиксированную в формалине и залитую в парафин (FFPET).

Генетические изменения FGFR

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающие, заключающиеся в или по сути заключающиеся в: (a) оценивании биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и (b) лечении пациента с помощью ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

Также в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, включающие введение ингибитора FGFR пациенту, заключающиеся в этом или по сути заключающиеся в этом, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

Семейство факторов роста фибробластов (FGF), относящееся к рецепторным протеинтирозинкиназам (PTK), регулирует множество различных физиологических функций, в том числе митогенез, заживление ран, дифференцировку клеток и ангиогенез, а также развитие. На рост, а также на пролиферацию как нормальных, так и злокачественных

клеток влияют изменения локальной концентрации FGF - внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют в качестве аутокринных, а также в качестве паракринных факторов. Аутокринная передача сигналов посредством FGF может быть особенно важной при прогрессировании видов рака, зависимых от стероидных гормонов, до гормоннезависимого состояния. FGF и их рецепторы экспрессируются на повышенных уровнях в нескольких тканях и клеточных линиях, и считается, что сверхэкспрессия способствует злокачественному фенотипу. Кроме того, ряд онкогенов представляют собой гомологи генов, кодирующие рецепторы фактора роста, и существует возможность aberrантной активации FGF-зависимой передачи сигнала при раке поджелудочной железы у человека (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

Этими двумя прототипическими членами являются кислый фактор роста фибробластов (aFGF или FGF1) и основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2), и в настоящее время определены по меньшей мере двадцать отдельных членов семейства FGF. Клеточный ответ на FGF передается через четыре типа высокоаффинных трансмембранных протеинтирозинкиназ, являющихся рецепторами фактора роста фибробластов (FGFR), пронумерованных от 1 до 4 (от FGFR1 до FGFR4).

В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется генетическим изменением FGFR2 или генетическим изменением FGFR3, определяющим предрасположенность к ней. В дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется по меньшей мере двумя генетическими изменениями FGFR, определяющими предрасположенность к ней. В некоторых вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется по меньшей мере двумя генетическими изменениями FGFR, определяющими предрасположенность к ней, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

Используемый в данном документе термин "генетическое изменение FGFR" относится к изменению гена FGFR дикого типа, в том числе без ограничения слитым генам FGFR, мутациям FGFR, амплификациям FGFR или любой их комбинации. Термины "вариант" или "изменение" используются взаимозаменяемо в данном документе.

В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR представляет собой слияние с участием гена FGFR. Термины "слияние с участием FGFR" или "слияние с участием гена FGFR" относится к гену, кодирующему часть FGFR (например, FGFR2 или FGFR3) и один из раскрытых в данном документе партнеров по слиянию или его часть, созданному путем транслокации между двумя генами. Термины "слияние" и "транслокация" используются взаимозаменяемо в данном документе. Наличие одного или нескольких из следующих слитых генов FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления FGFR-TACC3 представляет собой FGFR-TACC3 вариант 1 (FGFR-TACC3 v1) или FGFR-TACC3 вариант 3 (FGFR-TACC3 v3). В таблице 1 представлены слитые гены FGFR и экзоны FGFR и партнеров по слиянию, которые сливаются. Последовательности отдельных слитых генов FGFR раскрыты в таблице 1.

Таблица 1

Слитый ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 v1	18	11
FGFR3-TACC3 v3	18	10

Генетические изменения FGFR включают однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR. Термин "однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR" относится к гену FGFR2 или FGFR3, в котором один нуклеотид отличается у разных индивидуумов. В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR2 или FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3. В частности, термин "однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR" относится к гену FGFR3, в котором один нуклеотид отличается у разных индивидуумов. Посредством способов, известных средним специалистам в данной области, или способов, раскрытых в WO 2016/048833, в биологическом образце от пациента можно определить наличие одного или нескольких следующих SNP FGFR: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или любой их комбинации. Последовательности SNP FGFR представлены в таблице 2.

Таблица 2

Мутантная форма FGFR3	Последовательность
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAAGGGAGGGGTGGCCCCCTGAGCGTCATCTGCCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAATCTCCCGCTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGTGGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGACAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

Последовательности соответствуют нуклеотидам 920-1510 в FGFR3 (ID в GenBank № NM_000142.4).

Нуклеотиды, выделенные жирным подчеркиванием, представляют собой SNP.

*Иногда ошибочно называют Y375C в литературе.

В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется по меньшей мере двумя генетическими изменениями FGFR, определяющими предрасположенность к ней. В некоторых вариантах осуществления изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR. В некоторых вариантах осуществления изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления изменения FGFR могут

представлять собой одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления комбинация одного или нескольких изменений FGFR может присутствовать в биологическом образце от пациента.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR. В дополнительных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR2. В еще дополнительных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR. В дополнительных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В еще дополнительных вариантах осуществления слияние с участием FGFR3 представляет собой FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 v1, FGFR3-TACC3 v3 или любую их комбинацию. В дополнительных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2. В еще дополнительных вариантах осуществления слияние с участием FGFR2 представляет собой FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

В определенных вариантах осуществления два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменения FGFR предусматривают FGFR2-BICC1 и FGFR2-CASP7.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR2-CASP7 и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C; FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C или FGFR3 S249C и FGFR3 Y373C.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более

генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C/FGFR2-BICC1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 S249C и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3 R248C, FGFR3 S249C и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3-TACC3 V3.

Применяемая в данном документе "генная панель мутантных форм FGFR" включает одну или несколько из перечисленных выше мутантных форм FGFR. В некоторых вариантах осуществления генная панель мутантных форм FGFR зависит от типа рака пациента.

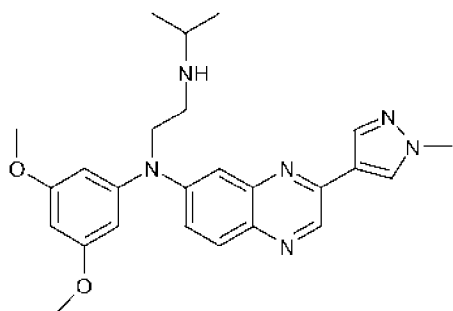
Панель мутантных форм FGFR, используемая на стадии оценивания в раскрытых способах, частично обусловлена типом рака пациента. Для пациентов с уротелиальной карциномой подходящая генная панель мутантных форм FGFR может содержать FGFR3-TACC3 V1, FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C или FGFR3 Y373C или любую их комбинацию.

Ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах или путях применения

Подходящие ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах предусмотрены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, если одна или несколько мутантных форм FGFR присутствуют в образце, то пациента с уротелиальной карциномой можно лечить ингибитором FGFR, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1 (включенной в данный документ посредством ссылки), в том числе его любой таутомерной или стереохимически изомерной формой и его N-оксидом, его фармацевтически приемлемой солью или его сольватом (подходящие R-группы также раскрыты в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1).

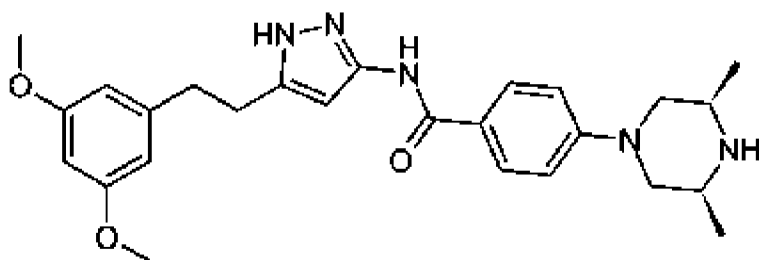
В некоторых аспектах, например, пациента можно лечить N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамином (называемым в данном документе "JNJ-42756493", или "JNJ493", или эрдафитинибом), в том числе его любой таутомерной формой, его N-оксидами, его фармацевтически приемлемыми солями или его сольватами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR может представлять собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl. В предпочтительных аспектах применяют эрдафитиниб в форме основания.

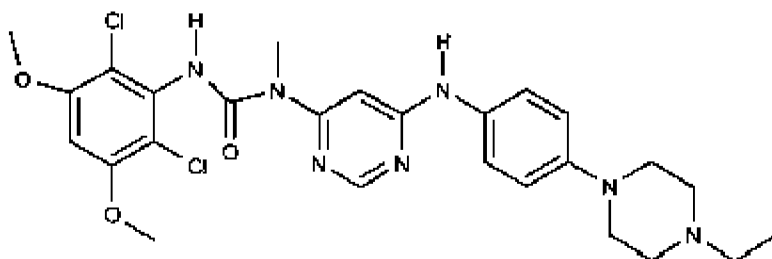
В некоторых вариантах осуществления пациента с уротелиальной карциномой можно лечить ингибитором FGFR, где ингибитор FGFR представляет собой N-[5-[2-(3,5-диметоксифенил)этил]-2H-пиразол-3-ил]-4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензамид (AZD4547), описанный в Gavine, P.R., et al., AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, Cancer Res. April 15, 2012 72; 2045:



(II)

в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с уротелиальной карциномой можно лечить ингибитором FGFR, где ингибитор FGFR представляет собой 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламино]-пиримид-4-ил}-метилмочевину (NVP-BGJ398), описанную в публикации международной заявки на патент № WO2006/000420:

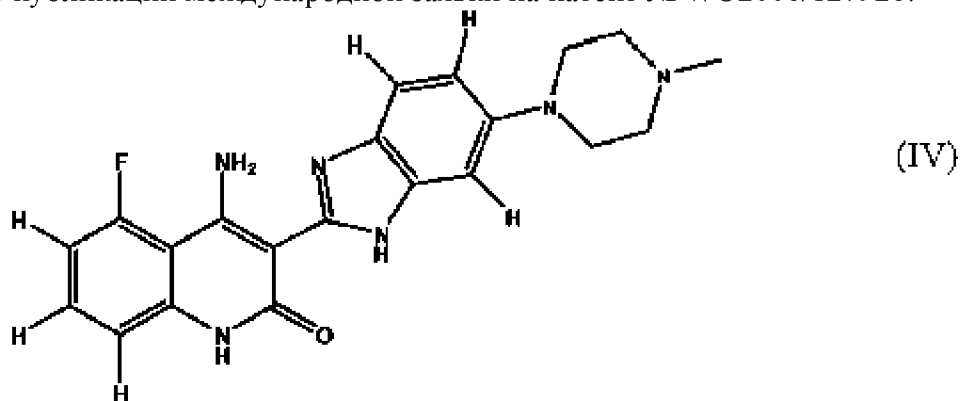


(III)

в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или

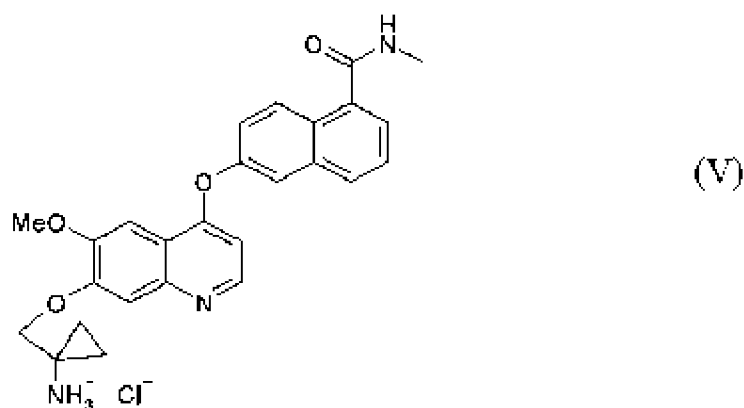
стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с уротелиальной карциномой можно лечить ингибитором FGFR, где ингибитор FGFR представляет собой 4-амино-5-фтор-3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1H-хинолин-2-он (довитиниб), описанный в публикации международной заявки на патент № WO2006/127926:



в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления пациента с уротелиальной карциномой можно лечить ингибитором FGFR, где ингибитор FGFR представляет собой 6-(7-((1-аминоциклопропил)-метокси)-6-метоксихинолин-4-илокси)-N-метил-1-нафтамид (AL3810) (люцитаниб; E-3810), описанный в Bello, E. et al., E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models, Cancer Res February 15, 2011 71(A)1396-1405, и публикации международной заявки на патент № WO2008/112408:



в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

Дополнительные подходящие ингибиторы FGFR включают BAY1163877 (Bayer), BAY1179470 (Bayer), TAS-120 (Taiho), ARQ087 (ArQule), ASP5878 (Astellas), FF284

(Chugai), FP-1039 (GSK/FivePrime), Blueprint, LY-2874455 (Lilly), RG-7444 (Roche) или любую их комбинацию, в том числе, когда это химически возможно, любые их таутомерные или стереохимически изомерные формы, их N-оксиды, их фармацевтически приемлемые соли или их сольваты.

В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом и эрдафитиниб более конкретно вводят в виде фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом вводят в форме основания. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом или эрдафитиниб более конкретно вводят в виде фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующем 8 мг эквивалента основания или соответствующем 9 мг эквивалента основания. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом или эрдафитиниб более конкретно вводят в форме основания в количестве 8 мг или 9 мг.

Соли можно получать, например, путем осуществления реакции ингибитора FGFR в целом и эрдафитиниба более конкретно с подходящей кислотой в подходящем растворителе.

Соли присоединения кислоты могут быть образованы как с неорганическими, так и с органическими кислотами. 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, изетионовой, 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, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом и эрдафитиниб более конкретно вводят в форме сольвата. Используемый в данном документе термин "сольват" означает физическую ассоциацию эрдафитиниба с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация подразумевает образование ионных и ковалентных связей в различной степени, в том числе образование водородных связей. В определенных случаях сольват может поддаваться выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые 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 обращения с веществом 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 в условиях выделения или условиях очистки, используемых для получения указанного соединения. Примеры таких методик включают термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, монокристалльную рентгеновскую кристаллографию или порошковую рентгеновскую 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 специалист может преднамеренно образовать сольват с применением условий кристаллизации, которые включают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут применяться для установления того, образовались ли сольваты. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с соединениями, такими как циклодекстрины, или комплексы с металлами).

Кроме того, соединение может иметь одну или несколько полиморфных (кристаллических) или аморфных форм.

Соединения включают соединения с одним или несколькими изотопными замещениями, и упоминание конкретного элемента включает в свой объем все изотопы данного элемента. Например, упоминание водорода включает в свой объем ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Подобным образом, упоминания углерода и кислорода включают в свой объем ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C и ^{16}O и ^{18}O соответственно. Изотопы могут являться радиоактивными или нерадиоактивными. В одном варианте осуществления соединения не содержат радиоактивные изотопы. Такие соединения являются предпочтительными для терапевтического применения. В другом варианте осуществления, однако, соединение может содержать один или несколько радиоизотопов. Соединения, содержащие такие радиоизотопы, могут быть применимыми в диагностическом контексте.

Способы лечения/соединения для применения

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающие, заключающиеся в или по сути заключающиеся в: (a) оценивании биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют

собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и (b) лечения пациента с помощью ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

Также в данном документе описаны ингибиторы FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы, при этом указанное лечение включает, заключается в или по сути заключается в: (a) оценивании биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и (b) введения пациенту ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

Также в данном документе описаны пути применения ингибиторов FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы, при этом указанное лечение включает, заключается в или по сути заключается в: (a) оценивании биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где (i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и (b) введения пациенту ингибитора

FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

Также в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, включающие введение ингибитора FGFR пациенту, заключающиеся в этом или по сути заключающиеся в этом, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

Также в данном документе описаны ингибиторы FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, при этом указанное лечение включает, состоит из или по сути состоит из введения ингибитора FGFR пациенту, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

Также в данном документе описаны пути применения ингибиторов FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, при этом указанное лечение включает, состоит из или по сути состоит из введения ингибитора FGFR пациенту, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух генетических

изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (е) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической. В определенном варианте осуществления пациент является пациентом с высоким риском, в частности пациентом с высоким риском с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, в частности метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), в частности генетическими изменениями FGFR, определенными в данном документе. Пациент с высоким риском является пациентом, удовлетворяющим одному или нескольким из следующих критериев: возраст ≥ 75 лет; PS 2 согласно ECOG; уровень гемоглобина < 10 г/дл; висцеральные метастазы, в частности в печени, легком и/или костях; а также 2 или 3 фактора риска по Беллмунту. В одном варианте осуществления уровень гемоглобина измеряют в цельной крови.

В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа, выживаемости без прогрессирования, продолжительности ответа или общей выживаемости, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа или продолжительности ответа, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по выживаемости без прогрессирования, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по продолжительности ответа, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по общей выживаемости, по сравнению с пациентом с уротелиальной карциномой, который не получает лечение ингибитором FGFR.

В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно лечения плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно отсутствия лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно стандарта лечения.

Для оценки частоты объективного ответа или будущего прогрессирования необходимо оценить общую опухолевую нагрузку на исходном уровне и использовать это в качестве элемента сравнения для последующих измерений. Поддающееся измерению заболевание определяется наличием по меньшей мере одного поддающегося измерению очага поражения.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора FGFR не приводит к нежелательному явлению более чем 2 степени. В других вариантах осуществления введение ингибитора FGFR не приводит к нежелательному явлению более чем 3 степени. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора FGFR не приводит к нежелательному явлению более чем 4 степени.

В определенных вариантах осуществления способы лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, дополнительно включают оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR до введения ингибитора FGFR.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменения FGFR предусматривают FGFR2-BICC1 и FGFR2-CASP7.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR2-CASP7 и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C; FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C или FGFR3 S249C и FGFR3 Y373C.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C/FGFR2-BICC1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3_TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В некоторых вариантах осуществления два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 S249C и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3-TACC3 V3.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C или FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR2-BICC1; FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1.

В определенных вариантах осуществления способов лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, раскрытых в данном документе, по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C; FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C; FGFR3 G370C и FGFR2-BICC1; FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1.

Оценивание образца в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR

Также в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, включающие введение ингибитора FGFR пациенту, заключающиеся в этом или по сути заключающиеся в этом, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере

двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (с) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (е) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3. В определенных вариантах осуществления способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, дополнительно включают оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR до введения ингибитора FGFR.

Следующие способы оценивания биологического образца в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR применяют в равной степени к любому из раскрытых выше способов лечения и путей применения.

Раскрытые способы являются подходящими для лечения рака у пациента, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления комбинация одного или нескольких генетических изменений FGFR может присутствовать в биологическом образце от пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR.

В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR и одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR. В еще других вариантах осуществления изменения FGFR могут представлять собой одно или несколько из слитых генов, мутаций и амплификаций FGFR. Иллюстративные слитые гены FGFR представлены в таблице 1 и включают без ограничения FGFR2-BICC1; FGFR2-CASP7; FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3-TACC3 V1; FGFR3-TACC3 V3 или любую их комбинацию. Иллюстративные мутации FGFR3 предусмотрены в таблице 2 и включают без ограничения FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или любую их комбинацию.

Иллюстративные комбинации генетических изменений FGFR предусмотрены в

таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные генетические изменения FGFR

Генетическое(генетические) изменение(изменения) 1 FGFR	Генетическое(генетические) изменение(изменения) 2 FGFR
Слияние с участием FGFR2 или FGFR3	
<i>FGFR2-BICC1</i>	<i>FGFR2-CASP7</i>
<i>FGFR2-CASP7</i>	<i>FGFR3-BAIAP2L1</i>
<i>FGFR2-CASP7</i>	<i>FGFR3-TACC3 V1</i>
<i>FGFR2-CASP7</i>	<i>FGFR3-TACC3 V3</i>
Мутация FGFR3	
<i>FGFR3 G370C</i>	<i>FGFR3 S249C</i>
<i>FGFR3 R48C</i>	<i>FGFR3 Y373C</i>
<i>FGFR3 S249C</i>	<i>FGFR3 Y373C</i>
Слияния с участием FGFR2/3 и мутации в них	
<i>FGFR3 G370C</i>	<i>FGFR2-BICC1</i>
<i>FGFR3 G370C</i>	<i>FGFR3-TACC3 V1</i>
<i>FGFR3 R248C</i>	<i>FGFR3-TACC3 V1</i>
<i>FGFR3 S249C</i>	<i>FGFR3-BAIAP2L1</i>
<i>FGFR3 R248C & S249</i>	<i>FGFR3-TACC3 V1</i>
<i>FGFR3 S249C & Y373C</i>	<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1/FGFR3-TACC3V1/FGFR3-TACC3 V3</i>

Подходящие способы оценивания биологического образца в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR описаны в разделе "Способы" в данном документе и в WO 2016/048833, которые включены в данный документ во всей своей полноте. Например, без намерения ограничения, оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR может включать любую комбинацию следующих стадий: выделение РНК из биологического образца; синтез cDNA из РНК и амплификацию cDNA (предварительно амплифицированной или не амплифицированной предварительно). В некоторых вариантах осуществления оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR может включать амплификацию cDNA от пациента с использованием пары праймеров, которые связываются с одним или несколькими вариантами FGFR и обеспечивают их амплификацию; и определение того, присутствуют ли одно или несколько вариантов FGFR в образце. В некоторых аспектах cDNA может быть предварительно амплифицированной. В некоторых аспектах стадия оценивания может включать выделение РНК из образца, синтез cDNA из выделенной РНК и предварительную амплификацию cDNA.

Подходящие пары праймеров для осуществления стадии амплификации включают без ограничения пары, раскрытые в WO 2016/048833, проиллюстрированные ниже.

Таблица 4

Мишень	Прямой праймер	Обратный праймер 5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO:5)	CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT (SEQ ID NO:6)
FGFR3-TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (SEQ ID NO:7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (SEQ ID NO:8)
FGFR3- BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (SEQ ID NO:9)	GCAGCCCAGGATTGAACTGT (SEQ ID NO:10)
FGFR2-BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTCA CA (SEQ ID NO:11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO:12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGAT CA (SEQ ID NO:13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCT CA (SEQ ID NO:14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTCA CA (SEQ ID NO:15)	GCAAAGCCTGAATTTTCTTGAA TAA (SEQ ID NO:16)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:17)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:18)
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:19)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:20)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:21)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:22)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (SEQ ID NO:23)	AGCCCACCCCGTAGCT (SEQ ID NO:24)
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:25)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:26)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:27)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (SEQ ID NO:31)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (SEQ ID NO:32)

Наличие по меньшей мере двух генетических изменений FGFR можно оценить в любой подходящий момент времени, в том числе при диагностировании, после резекции опухоли, после терапии первой линии, в ходе клинического лечения или в любой их

комбинации.

Например, можно проанализировать биологический образец, взятый у пациента, для определения того, является ли состояние или заболевание, такое как рак, которым страдает или может страдать пациент, тем состоянием или заболеванием, которое характеризуется генетической аномалией или аномальной экспрессией белков, что приводит к положительной регуляции уровней или активности FGFR, или к повышению чувствительности сигнального пути к нормальной активности FGFR, или к положительной регуляции этих сигнальных путей фактора роста, как, например, уровней лиганда-фактора роста или активности лиганда-фактора роста, или к положительной регуляции биохимического пути после активации FGFR.

Примеры таких аномалий, которые приводят к активации или повышению чувствительности сигнального пути FGFR, включают утрату или подавление сигнальных путей апоптоза, положительную регуляцию рецепторов или лигандов или наличие генетических изменений рецепторов или лигандов, например вариантов PTK. Опухоли с генетическими изменениями FGFR1, FGFR2, или FGFR3, или FGFR4, или положительной регуляцией, в частности сверхэкспрессией, FGFR1, или генетическими изменениями с приобретением функции FGFR2 или FGFR3 могут являться особенно чувствительными к ингибиторам FGFR.

Способы, соединения и пути применения могут дополнительно включать оценивание наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR в биологическом образце до стадии введения.

Диагностические тесты и процедуры скрининга обычно проводят в отношении биологического образца, выбранного из биоптатов опухолей, образцов крови (выделение и обогащение сливающихся опухолевых клеток), биоптатов экскрементов, мокроты, хромосом для анализа, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, буккальных соскобов, биоптатов, циркулирующей ДНК или мочи. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец солидной опухоли.

Способы идентификации и анализа генетических изменений и положительной регуляции белков известны специалисту в данной области. Способы скрининга могут включать без ограничения стандартные способы, такие как полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (RT-PCR) или гибридизация *in situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

Идентификация индивидуума, имеющего генетическое изменение FGFR, может означать, что для пациента может быть особенно подходящим лечение с помощью эрдафитиниба. Предпочтительно перед началом лечения опухоли можно подвергать скринингу в отношении наличия генетического изменения FGFR. Процесс скрининга будет обычно включать прямое секвенирование, анализ с помощью олигонуклеотидных

микроматриц или применение антитела, специфичного в отношении мутантной формы. В дополнение, диагностирование опухоли с такими генетическими изменениями может быть осуществлено с применением методик, известных специалисту в данной области и описанных в данном документе, таких как RT-PCR и FISH.

Кроме того, мутантные формы, например FGFR, можно идентифицировать путем прямого секвенирования, например образцов биопсии опухолей с помощью ПЦР и способов непосредственного секвенирования продуктов ПЦР, описанных в данном документе выше. Для специалиста в данной области будет очевидным, что в данном случае могут быть применимы все эти хорошо известные методики выявления сверхэкспрессии, активации или мутаций вышеупомянутых белков.

При скрининге с помощью RT-PCR уровень mRNA в опухоли оценивают путем создания cDNA-копии mRNA с последующей амплификацией cDNA посредством ПЦР. Способы ПЦР-амплификации, выбор праймеров и условий для амплификации известны специалисту в данной области. Манипуляции с нуклеиновыми кислотами и ПЦР проводят с помощью стандартных способов, описанных, например, в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., или Innis, M.A. et al., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Реакции и манипуляции, предусмотренные методиками, связанными с нуклеиновыми кислотами, также описаны в Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. В качестве альтернативы можно использовать коммерчески доступный набор для RT-PCR (например, Roche Molecular Biochemicals) или методику, изложенную в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 и 6218529 и включенную в данный документ посредством ссылки. Примером методики гибридизации *in situ* для оценки экспрессии mRNA является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Как правило, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксацию анализируемой ткани; (2) обработку образца перед гибридизацией для повышения доступности нуклеиновой кислоты-мишени и для снижения неспецифического связывания; (3) гибридизацию смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) промывки после гибридизации для удаления фрагментов нуклеиновой кислоты, не связавшихся при гибридизации, и (5) выявление гибридизированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Зонды, используемые в таких путях применения, обычно метят, например, с помощью радиоизотопов или флуоресцентных репортеров. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например, от приблизительно 50, 100 или 200 нуклеотидов до приблизительно 1000 или более нуклеотидов, что позволяет осуществлять специфичную гибридизацию с нуклеиновой(нуклеиновыми) кислотой(кислотами)-мишенью(мишенями) в жестких условиях. Стандартные способы для проведения FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc, и *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview*, John M. S. Bartlett, в *Molecular Diagnosis of Cancer*,

Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Способы определения профиля экспрессии генов описаны (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Вкратце, протокол является следующим: двухнитевая cDNA синтезируется из общей РНК с применением олигомера (dT)24 (SEQ ID NO: 38 : tttttttttt tttttttttt tttt) для праймирования синтеза первой цепи cDNA с последующим синтезом второй цепи cDNA с помощью случайных гексамерных праймеров. Двухнитевую cDNA используют в качестве матрицы для транскрипции cRNA in vitro с использованием биотинилированных рибонуклеотидов. cRNA химически фрагментируют в соответствии с протоколами, описанными Affymetrix (Санта-Клара, штат Калифорния, США), а затем гибридизируют в течение ночи на матрицах генома человека.

В качестве альтернативы белковые продукты, экспрессируемые из mRNA, могут быть проанализированы путем иммуногистохимического исследования образцов опухолей, твердофазного иммунологического анализа в титрационных микропланшетах, вестерн-блоттинга, 2-мерного электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии SDS, ELISA, проточной цитометрии и других способов, известных из уровня техники для выявления конкретных белков. Способы выявления могут включать применение сайт-специфических антител. Для специалиста в данной области будет очевидным, что в данном случае могут применяться все эти хорошо известные методики для выявления положительной регуляции FGFR и/или VEGFR или выявления вариантов или мутантных форм FGFR и/или VEGFR.

Аномальные уровни белков, таких как FGFR, можно измерять с помощью стандартных ферментных анализов, например анализов, описанных в данном документе. Активацию или сверхэкспрессию можно также выявлять в образце ткани, например, опухолевой ткани, путем измерения тирозинкиназной активности с помощью анализа, такого как анализ от Chemicon International. Представляющая интерес тирозинкиназа может быть подвергнута иммунопреципитации из лизата образца, а ее активность измерена.

Альтернативные способы измерения сверхэкспрессии или активации FGFR, в том числе их изоформ, включают измерение плотности микрососудистой сети. Она может, например, быть измерена с помощью способов, описанных Orre and Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8). Способы анализа также включают применение маркеров.

Следовательно, все эти методики можно также применять для определения опухолей, особенно подходящих для лечения соединениями по настоящему изобретению.

Эрдафитиниб является особенно применимым при лечении пациента с по меньшей мере двумя генетическими изменениями FGFR. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб применим в лечении пациента с по меньшей мере двумя генетическими изменениями FGFR, где (a) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2; (b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; (c) два или более из по меньшей мере двух

генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3; (d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или (e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

Фармацевтические композиции и пути введения

С учетом его применимых фармакологических свойств ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, можно составлять в виде различных фармацевтических форм для целей введения.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция (например, состав) содержит по меньшей мере одно активное соединение по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, наполнителями, разбавителями, заполнителями, буферами, стабилизаторами, консервантами, смазывающими веществами или другими материалами, хорошо известными специалистам в данной области, и необязательно другими терапевтическими или профилактическими средствами.

Для получения фармацевтических композиций эффективное количество ингибитора FGFR в целом, и эрдафитиниба в частности, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом данный носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от требуемой формы препарата для введения. Фармацевтические композиции могут быть представлены в любой форме, подходящей для перорального, парентерального, местного, интраназального, офтальмического, ушного, ректального, интравагинального или трансдермального введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для введения пероральным, ректальным, чрескожным путем или посредством парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае с жидкими препаратами для перорального введения, такими как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и

т. п., в случае с порошками, пилюлями, капсулами и таблетками.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, в частности капсулы и/или таблетки, могут содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (фармацевтически приемлемых носителей), таких как разрыхлители, разбавители, заполнители, связующие вещества, буферные средства, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, загустители,

подсластители, вкусоароматические добавки, красители, консерванты и т. п. Некоторые вспомогательные вещества могут служить для нескольких целей.

Подходящие разрыхлители представляют собой такие разрыхлители, которые характеризуются высоким коэффициентом расширения. Их примерами являются гидрофильные, нерастворимые или плохо растворимые в воде сшитые полимеры, такие как кросповидон (сшитый поливинилпирролидон) и кроскармеллоза натрия (сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза). Количество разрыхлителя в таблетках в соответствии с настоящим изобретением может в целях удобства находиться в диапазоне от приблизительно 2,5 до приблизительно 15% вес/вес и предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 2,5 до 7% вес/вес, в частности находится в диапазоне от приблизительно 2,5 до 5% вес/вес. Поскольку разрыхлители по своей природе обеспечивают получение составов с замедленным высвобождением, когда их используют в объеме, преимущественным является их разбавление с помощью инертного вещества, называемого разбавителем или наполнителем.

Множество материалов можно применять в качестве разбавителей или наполнителей. Примерами являются моногидрат лактозы, безводная лактоза, сахароза, декстроза, маннит, сорбит, крахмал, целлюлоза (например, микрокристаллическая целлюлоза (Avicel™), силикатированная микрокристаллическая целлюлоза), дегидратированный или безводный двухосновный фосфат кальция и другие вещества, известные из уровня техники, и их смеси (например, высушенная распылением смесь моногидрата лактозы (75%) с микрокристаллической целлюлозой (25%), которая является коммерчески доступной как Microcelac™). Предпочтительными являются микрокристаллическая целлюлоза и маннит. Общее количество разбавителя или наполнителя в фармацевтических композициях по настоящему изобретению может в целях удобства находиться в диапазоне от приблизительно 20% до приблизительно 95% вес/вес и предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 55% до приблизительно 95% вес/вес, или от приблизительно 70% до приблизительно 95% вес/вес, или от приблизительно 80% до приблизительно 95% вес/вес, или от приблизительно 85% до приблизительно 95%.

Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, можно использовать в изготовлении определенных лекарственных форм, и их будут обычно использовать при получении таблеток. Примерами смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению, являются гидрогенизированные растительные масла, например гидрогенизированное хлопковое масло, стеарат магния, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, тальк, их смеси и другие вещества, известные из уровня техники. Смазывающими веществами, представляющими интерес, являются стеарат магния и смеси стеарата магния с коллоидным диоксидом кремния, при этом стеарат магния является предпочтительным. Предпочтительным веществом, способствующим скольжению, является коллоидный безводный диоксид кремния.

Вещества, способствующие скольжению, в случае их присутствия обычно составляют от 0,2 до 7,0% вес/вес от общего веса композиции, в частности от 0,5 до 1,5% вес/вес, более предпочтительно от 1 до 1,5% вес/вес.

Смазывающие вещества в случае их присутствия обычно составляют от 0,2 до 7,0% вес/вес от общего веса композиции, в частности от 0,2 до 2% вес/вес, или от 0,5 до 2% вес/вес, или от 0,5 до 1,75% вес/вес, или от 0,5 до 1,5% вес/вес.

Связующие вещества можно необязательно использовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению. Подходящими связующими веществами являются водорастворимые полимеры, такие как алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза; гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза; гидроксиалкилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; карбоксиалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза; соли щелочных металлов и карбоксиалкилцеллюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза; карбоксиалкилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза; сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлозы; крахмалы; пектины, такие как натриевая соль карбоксиметиламилопектина; производные хитина, такие как хитозан; ди-, олиго- и полисахариды, такие как трегалоза, циклодекстрины и их производные, альгиновая кислота, ее соли щелочных металлов и аммониевые соли, каррагинаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и ксантановая камедь; полиакриловые кислоты и их соли; полиметакриловые кислоты, их соли и сложные эфиры, метакрилатные сополимеры; поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA) и их сополимеры, например PVP-VA. Водорастворимый сополимер предпочтительно представляет собой гидроксиалкилалкилцеллюлозы, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, например гидроксипропилметилцеллюлоза вязкостью 15 сП.

Другие вспомогательные вещества, такие как красящие средства и пигменты, также можно добавлять к композициям по настоящему изобретению. Красящие средства и пигменты включают диоксид титана и красители, подходящие для пищевых продуктов. Красящее средство или пигмент представляет собой необязательный ингредиент в составе по настоящему изобретению, но в случае его применения красящее средство может присутствовать в количестве до 3,5% вес/вес в расчете на общий вес композиции.

Вкусоароматические добавки являются необязательными в композиции и могут быть выбраны из синтетических ароматических масел и ароматизаторов или натуральных масел, экстрактов из листьев, цветков, плодов растений и т. д. и их комбинаций. Они могут включать коричное масло, масло грушанки, масла мяты перечной, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, тимьяновое масло. В качестве вкусоароматических добавок также применимыми являются ваниль, масло из цитрусовых, в том числе полученное из лимона, апельсина, винограда, лайма и грейпфрута, а также фруктовые эссенции, в том числе полученные из яблони, банана, груши, персика, клубники, малины,

вишни, сливы, ананаса, абрикоса и т. д. Количество вкусоароматической добавки может зависеть от ряда факторов, в том числе от необходимого органолептического эффекта. Как правило, вкусоароматическая добавка будет присутствовать в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 3% (вес/вес).

Акцепторы формальдегида представляют собой соединения, которые способны к поглощению формальдегида. Они включают соединения, содержащие азотный центр, который способен реагировать с формальдегидом так, чтобы образовались одна или несколько обратимых или необратимых связей между акцептором формальдегида и формальдегидом. Например, акцептор формальдегида содержит один или несколько атомов азота/азотных центров, которые способны реагировать с формальдегидом с образованием иминного основания Шиффа, которое способно затем связываться с формальдегидом. Например, акцептор формальдегида содержит один или несколько азотных центров, которые способны реагировать с формальдегидом с образованием одного или нескольких 5-8-членных циклических колец. Акцептор формальдегида предпочтительно содержит одну или несколько амино- или амидогрупп. Например, акцептор формальдегида может представлять собой аминокислоту, аминсахар, альфа-аминосоединение, или их конъюгат или производное, или их смесь. Акцептор формальдегида может содержать две и/или более амино- или амидогруппы.

Акцепторы формальдегида включают в себя, например, глицин, аланин, серин, треонин, цистеин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аргинин, лизин, орнитин, цитруллин, таурин, пирролизин, меглумин, гистидин, аспартам, пролин, триптофан, цитруллин, пирролизин, аспарагин, глутамин или их конъюгат или смесь или, в каждом возможном случае, их фармацевтически приемлемые соли.

В аспекте настоящего изобретения акцептор формальдегида представляет собой меглумин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности меглумин в форме основания.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в частности в форме таблетки или капсулы, характеризующегося тем, что он включает смешивание акцептора формальдегида, в частности меглумина, и эрдафитиниба, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности эрдафитиниба в форме основания, с фармацевтически приемлемым носителем и прессование указанной смеси в таблетки или заливку указанной смеси в капсулы.

Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае с которыми, несомненно, используются твердые фармацевтические носители. В случае с композициями для парентерального введения носитель обычно будет содержать по меньшей мере в значительной степени стерильную воду, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, способствующие растворимости. Например, можно

получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае с которыми можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в незначительных долях, при этом данные добавки не оказывают значительного пагубного воздействия на кожу. Указанные добавки могут содействовать введению в кожу и/или могут быть полезными для получения необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в качестве мази. Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Термин "единичная лекарственная форма", используемый в описании и формуле изобретения в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты для порошкообразных препаратов, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки, столовые ложки и т. п., а также их отдельные множества.

Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Термин "единичная лекарственная форма", используемый в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты для порошкообразных препаратов, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки, столовые ложки и т. п., а также их отдельные множества. Предпочтительными формами являются таблетки и капсулы.

В определенных вариантах осуществления ингибитор FGFR, или эрдафитиниб в частности, представлен в твердой единичной лекарственной форме, и твердая единичная лекарственная форма подходит для перорального введения. Единичная лекарственная форма может содержать приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг ингибитора FGFR на единичную лекарственную форму или количество в диапазоне, ограниченном двумя из этих значений, в частности 3, 4 или 5 мг, на единичную дозу.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, еще более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу соединения по настоящему изобретению и от 1 до 99,95% по весу, более предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, еще более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные доли представлены в расчете на общий вес композиции.

Таблетки или капсулы по настоящему изобретению могут быть дополнительно покрыты пленочной оболочкой, например, для улучшения вкуса, для обеспечения легкого проглатывания и изящного внешнего вида. Из уровня техники известны полимерные материалы для пленочных оболочек. Предпочтительными пленочными оболочками являются пленочные оболочки на водной основе, в отличие от пленочных оболочек на основе неводных растворителей, потому что последние могут содержать больше следовых количеств альдегидов. Предпочтительным материалом для пленочных оболочек является система для водных пленочных оболочек Opadry® II, например Opadry® II 85F, такая как Opadry® II 85F92209. Дополнительными предпочтительными пленочными оболочками являются пленочные оболочки на водной основе, которые защищают от влаги окружающей среды, такие как Readilycoat® (например, Readilycoat® D), AquaPolish® MS, Opadry® amb, Opadry® amb II, которые представляют собой системы для водных гидроизолирующих пленочных оболочек. Предпочтительной пленочной оболочкой является Opadry® amb II - высокоэффективная гидроизолирующая пленочная оболочка, которая представляет собой систему с немедленным высвобождением на основе PVA без полиэтиленгликоля.

В таблетках в соответствии с настоящим изобретением пленочная оболочка с точки зрения веса предпочтительно составляет приблизительно 4% (вес/вес) или меньше от общего веса таблетки.

В случае с капсулами в соответствии с настоящим изобретением гипромеллозные (HPMC) капсулы являются предпочтительнее желатиновых капсул.

В аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, в частности в форме капсулы или таблетки, содержат от 0,5 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 0,5 мг до 12 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 12 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 10 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 6 мг эквивалента основания, или 2 мг эквивалента основания, 3 мг эквивалента основания, 4 мг эквивалента основания, 5 мг эквивалента основания, 6 мг эквивалента основания, 7 мг эквивалента основания, 8 мг эквивалента основания, 9 мг эквивалента основания, 10 мг эквивалента основания, 11 мг эквивалента основания или 12 мг эквивалента основания эрдафитиниба, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата. В частности, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат 3 мг эквивалента основания, 4 мг эквивалента основания или 5 мг эквивалента основания эрдафитиниба, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата.

В аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в

данном документе, в частности в форме капсулы или таблетки, содержат от 0,5 мг до 20 мг, или от 2 мг до 20 мг, или от 0,5 мг до 12 мг, или от 2 мг до 12 мг, или от 2 мг до 10 мг, или от 2 мг до 6 мг, или 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг или 12 мг эрдафитиниба в форме основания. В частности, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат 3 мг, 4 мг или 5 мг эрдафитиниба в форме основания. В частности, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат 3 мг, 4 мг или 5 мг эрдафитиниба в форме основания и от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% вес/вес акцептора формальдегида, в частности меглума. В частности, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат 3 мг, 4 мг или 5 мг эрдафитиниба в форме основания и от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес или от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% вес/вес акцептора формальдегида, в частности меглума.

В аспекте настоящего изобретения можно вводить более одной, например две, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для достижения необходимой дозы, например ежедневной дозы.

Количество акцептора формальдегида, в частности меглума, в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/вес, от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес/вес, от приблизительно 0,1 до приблизительно 3% вес/вес, от приблизительно 0,1 до приблизительно 2% вес/вес, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1,5% вес/вес, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 3% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% вес/вес, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1% вес/вес.

Исследования, посвященные безопасности, также ориентированы на определение любых потенциальных нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в результате воздействия лекарственного средства. Эффективность часто измеряется путем определения того, демонстрирует ли активный фармацевтический ингредиент пользу для здоровья по сравнению с плацебо или другим вмешательством при тестировании в соответствующей ситуации, такой как строго контролируемое клиническое испытание.

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в данном документе, означает, что благоприятные эффекты этих состава, композиции или ингредиента в отношении общего состояния здоровья человека, подвергающегося лечению, существенно перевешивают их пагубные эффекты в той степени, в которой они существуют.

Все составы для перорального введения представлены в лекарственной форме, подходящей для такого введения.

Способы введения доз и схемы лечения

Ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят в количестве, достаточном для проявления его противоопухолевой активности. Специалисты в данной области смогут легко определить эффективное количество на основании результатов тестов, представленных в данном документе ниже. В целом, предполагается, что терапевтически эффективное количество будет составлять от 0,005 мг/кг до 100 мг/кг веса тела и в частности от 0,005 мг/кг до 10 мг/кг веса тела. Может оказаться целесообразным вводить необходимую дозу в виде одной, двух, трех, четырех или более частей дозы с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные части дозы можно составлять в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 0,5 до 500 мг, в частности от 1 мг до 500 мг, более конкретно от 10 мг до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

В одном аспекте в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы или применения в лечении уротелиальной карциномы, включающие введение безопасного и эффективного количества ингибитора FGFR пациенту с уротелиальной карциномой, заключающиеся в этом или по сути заключающиеся в этом, где ингибитор FGFR вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят ежедневно, в частности один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят еженедельно. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз лекарственного препарата.

В целом, дозы ингибитора FGFR, и эрдафитиниба в частности, используемого для лечения у людей заболеваний или состояний, описанных в данном документе, обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1 до 20 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR, и эрдафитиниб в частности, вводят человеку перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг в день, приблизительно 2 мг в день, приблизительно 3 мг в день, приблизительно 4 мг в день, приблизительно 5 мг в день, приблизительно 6 мг в день, приблизительно 7 мг в день, приблизительно 8 мг в день, приблизительно 9 мг в день, приблизительно 10 мг в день, приблизительно 11 мг в день, приблизительно 12 мг в день, приблизительно 13 мг в день, приблизительно 14 мг в день, приблизительно 15 мг в день, приблизительно 16 мг в день, приблизительно 17 мг в день,

приблизительно 18 мг в день, приблизительно 19 мг в день или приблизительно 20 мг в день.

В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день.

В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день по графику непрерывного ежедневного введения доз. В дополнительных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 14-21 день после начала лечения, если (а) пациент характеризуется уровнем фосфатов (PO_4) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл через 14-21 день после начала лечения; и (b) введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нарушению со стороны глаз; или (с) введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нежелательной реакции степени 2 или выше.

В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 14 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 15 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 16 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 17 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 18 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 19 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 20 дней после начала лечения.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе 10 мг. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят с интервалами в дозе 10 мг. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят с интервалами в дозе 10 мг с 7 днями приема/7 днями без приема.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в день. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови (например, уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, или составляют < 7 мг/дл, или находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, или составляют ≤ 9 мг/дл) и в зависимости от наблюдаемых нежелательных явлений, связанных с лечением. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в ходе первого цикла лечения эрдафитинибом, в частности в день 14 ± 2 дня, более

конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления цикл лечения, используемый в данном документе, представляет собой 28-дневный цикл.

В одном варианте осуществления необходимая доза в целях удобства представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или за короткий период времени) или с соответствующими интервалами, например в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целях удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят одновременно (или за короткий период времени) один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целях удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят равными частями два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целях удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят равными частями три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целях удобства представлен в виде разделенных доз, которые вводят равными частями четыре раза в день.

В определенных вариантах осуществления необходимая доза может быть доставлена в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дробных единичных доз на протяжении дня, так что общее количество ингибитора FGFR, доставленного в виде дробных единичных доз на протяжении дня, представляет собой общую ежедневную дозу.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора FGFR, которое дают человеку, варьируется в зависимости от таких факторов, как, без ограничения, состояние и степень тяжести заболевания или состояния, и отличительные признаки (например, вес) человека, и конкретные дополнительные терапевтические средства, которые вводятся (если это применимо).

В дополнительных вариантах осуществления пациент получал по меньшей мере один вид предшествующей терапии для лечения уротелиальной карциномы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один вид предшествующей терапии для лечения уротелиальной карциномы представляет собой химиотерапию платиносодержащими препаратами. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в ходе по меньшей мере одной линии химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее. В дополнительных вариантах осуществления химиотерапия платиносодержащими препаратами представляет собой неадьювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами или адьювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами. В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в ходе по меньшей мере одной линии неадьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами или адьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами или в течение 12 месяцев после нее.

Наборы/готовые изделия

Для применения в способах применения, описанных в данном документе, также

описаны наборы и готовые изделия. Такие наборы включают упаковку или контейнер, который разделен на отсеки, содержащие одну или более доз фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Готовые изделия, представленные в данном документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических препаратов включают, например, представленные в патентах США №№ 55323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, пробирки, пакеты, контейнеры, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предназначенного способа введения и лечения.

Набор обычно содержит этикетку, на которой перечислены содержимое и/или инструкции по применению, и листки-вкладыши с инструкциями по применению. Набор инструкций обычно также будет включен.

В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или предоставляется вместе с ним. В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере, при этом буквы, числа или другие символы, образующие этикетку, прикреплены к самому контейнеру, отлиты или выгравированы на нем; этикетка предоставляется вместе с контейнером, если она присутствует в резервуаре или емкости для переноски, которые также содержат контейнер, например, в виде листка-вкладыша.

В одном варианте осуществления этикетка используется для указания того, что содержимое подлежит применению для конкретного терапевтического применения. На этикетке также указаны предписания по применению содержимого, как, например, в соответствии со способами, описанными в данном документе.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или распределяющем устройстве, которые содержат одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих соединение, представленное в данном документе. Упаковка, например, содержит металлическую фольгу или полимерную пленку, как, например, блистерная упаковка. В одном варианте осуществления к упаковке или распределяющему устройству прилагаются инструкции по введению. В одном варианте осуществления к упаковке или распределяющему устройству также прилагается уведомление, предоставляемое вместе с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических препаратов, при этом такое уведомление отображает одобрение регуляторным органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Такое уведомление, например, представляет собой этикетку, одобренную Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для рецептурных лекарственных средств, или одобренный листок-вкладыш. В одном варианте осуществления композиции, содержащие соединение, предусмотренное в данном

документе, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, также получают, помещают в подходящий контейнер и снабжают этикеткой для лечения указанного состояния.

Нуклеотидные последовательности слитых генов FGFR

Нуклеотидные последовательности cDNA слитых генов FGFR представлены в таблице 5. Подчеркнутые последовательности соответствуют FGFR3 либо FGFR2, последовательности, выделенные черным цветом, представляют партнеров по слиянию, и последовательности, выделенные курсивом, представляют последовательность интрона гена FGFR3.

Таблица 5

FGFR3-ТАСС3 v1 (2850 пар оснований) (SEQ ID NO: 33)	<u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGG</u> <u>CCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAG</u> <u>CGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCG</u> <u>GCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGA</u> <u>GCTGAGCTGTCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTC</u> <u>CTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGA</u> <u>GGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC</u> <u>GTA CTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTC</u> <u>GGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGG</u> <u>TGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATG</u> <u>GACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTT</u> <u>CCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC</u> <u>TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGG</u> <u>CATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGC</u> <u>GTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAA</u> <u>CAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGG</u> <u>AGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCC</u> <u>AACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCA</u> <u>AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCA</u> <u>CGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCC</u> <u>TACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACA</u> <u>AGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGAC</u> <u>GCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTC</u> <u>TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGC</u> <u>TGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCT</u> <u>CAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGG</u> <u>CTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTG</u> <u>GGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCG</u> <u>ACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACAC</u> <u>CACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCCCCAC</u> <u>GCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAT</u> <u>GGGAGCTGTCTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGG</u> <u>GAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCA</u> <u>TTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAA</u> <u>GATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGGACCTG</u>
--	--

	<u>GTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAA</u> <u>ACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTG</u> <u>TACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGT</u> <u>TTCTGCGGGCGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGAC</u> <u>ACCTGCAAGCCGCCCAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGT</u> <u>GTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCT</u> <u>CCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGCAATGTGCTG</u> <u>GTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGG</u> <u>CCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAA</u> <u>CGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTG</u> <u>ACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTC</u> <u>CTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGG</u> <u>CATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACC</u> <u>GCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATC</u> <u>ATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTT</u> <u>CAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGT</u> <u>CCACCGACGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAG</u> <u>GAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAAGTGGGG</u> <u>AAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGG</u> <u>AGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTCCAAAGCTGAAATCCA</u> <u>GAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAAC</u> <u>TCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAA</u> <u>ACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCA</u> <u>CTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGG</u> <u>AGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAA</u> <u>GCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCAAG</u> <u>GCCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGG</u> <u>AGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAA</u> <u>GACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTC</u> <u>ATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u>
FGFR3-ТАСС3 v3 (2955 пар оснований) (SEQ ID NO: 34)	<u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGG</u> <u>CCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAG</u> <u>CGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCG</u> <u>GCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGA</u> <u>GCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG</u> <u>TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTC</u> <u>CTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGA</u> <u>GGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC</u> <u>GTA CTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTC</u> <u>GGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGG</u> <u>TGTGGACACAGGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATG</u> <u>GACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTT</u> <u>CCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC</u> <u>TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGG</u> <u>CATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGC</u> <u>GTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAA</u> <u>CAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGG</u> <u>AGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCC</u>

AACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCA
AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCA
CGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCC
TACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACA
AGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGAC
GCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTTC
TCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGCTGCCAGCCGAGGAGGAGC
TGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCT
CAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGG
CTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTG
GGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCG
ACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACAC
CACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCCCCAC
GCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAT
GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGG
GAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCA
TTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAA
GATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTG
GTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAA
ACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTG
TACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGT
TTCTGCGGGCGCGGCGGCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGAC
ACCTGCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGT
GTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCT
CCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTG
GTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGG
CCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAA
CGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTG
ACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTC
CTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGG
CATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACC
GCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTACATGATC
ATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTT
CAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGT
CCACCGACGTGCCAGGCCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGG
GGCCCACCCCTGTCCACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTA
CAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGACACAGGAG
GAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGA
AGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGT
TGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTT
TCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAAC
TTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTC
TTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACC
GCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCT
GGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAG
GCCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCG
CCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCA
GGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAG

	AAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACC AGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3- BAIAP2L1 (3765 пар оснований) (SEQ ID NO: 35)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGG CCATCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAG CGCGTCGTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCG GCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGA GCTGAGCTGTCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTG TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTC CTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGA GGAATCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGC GTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTC GGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGG TGTGGACACAGGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATG GACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTT CCGCTGCCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGC TGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGG CATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGC GTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAA CAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGG AGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCC AACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCA AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCA CGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCC TACGTTACCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAGTGTGGAGGC CGACGTGCGCCTCCGCCTGGCCAATGTGTGCGGAGCGGGACGGG GGCGAGTACCTCTGTGAGCCACCAATTTTCATAGGCGTGGCCGA GAAGGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAG GAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAG GCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGG TGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAA GGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCT CAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCA ACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGG CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACC CCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCC CTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCAT CGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCG ACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACA CAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGG CCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCG GGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCT TCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGA CCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACT TGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAAT GTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCG GGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGAC GACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCC

	<u>TTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTT</u> <u>GGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTA</u> <u>CCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGG</u> <u>GCCACCGCATGGACAAGCCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTA</u> <u>CATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGC</u> <u>CCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACC</u> <u>GTGACGTCCACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCT</u> <u>GCGAAATTTAATAAACCTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTA</u> <u>AACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACGATGGAGTGG</u> <u>CCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAACTGAA</u> <u>CTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACT</u> <u>CAACGAGAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCCACAAAGAG</u> <u>ATTATCCATGAGCTGGAGAAGAAGATAGAAGTTGACGTGAAAT</u> <u>ATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAAACAGAACACAAGAA</u> <u>TAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAG</u> <u>ATCAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATG</u> <u>AACACAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAG</u> <u>AGTGAAATCCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTCT</u> <u>GCTTGAAGAGAAGAGGGCGCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACT</u> <u>GTGGCTTTGCAAACACACATACATTATTACTTACAGTCTGCA</u> <u>GAACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGT</u> <u>TGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAA</u> <u>GAAATAAAGACCCCAGCCTCTACCCCCGTGTCTGGAACCTCTCA</u> <u>GGCTTCACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAGGAAAGAT</u> <u>TACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCC</u> <u>TTCAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATA</u> <u>ACCCAGCCACGGCTGCCCCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCA</u> <u>ACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGT</u> <u>TGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACC</u> <u>ATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTT</u> <u>TGCACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAG</u> <u>GATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGTCCAAGGCGAGGG</u> <u>GTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAAAATGAG</u> <u>ACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGA</u> <u>GAAGCATCAGCACCGTGAACCTTGTCTGAGAATAGCAGTGTTGTC</u> <u>ATCCCCCACCCGACTACTTGGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGC</u> <u>TGCCGACAGGAGAGCAGATTCGGCCAGGACGACATCCACCTTT</u> <u>AAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCGAGACCGCGGCTCCTAACGATG</u> <u>CCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTTCTCAGCGGAGAAAACCCC</u> <u>TTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCCGACTGTGACGAATGATCGCTC</u> <u>GGCACCCATCATTCGATGA</u>
FGFR2-BICC1 (4989 пар оснований) (SEQ ID NO: 36)	<u>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCAACCAT</u> <u>GGCAACCTTGTCCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGG</u> <u>ATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAAT</u> <u>CTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAG</u> <u>AGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT</u> <u>AAGGATGGGGTGCACCTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTA</u> <u>TTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTC</u>

CGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAA
CTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGA
GATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAAGTG
AGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGA
AAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACT
GTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGGGGGGAACCCAATGCCAACCAT
GCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGC
ATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT
GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGGAAATTATACCTGTGTAG
TGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGAT
GTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACT
GCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTT
GTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGAT
CAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCCGACGGG
CTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTTAACACCAC
GGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACCTTTG
AGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGG
ATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGA
AGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAG
CCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAA
CAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGA
CTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCC
CCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCC
ATGAACTCCAACACCCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTC
TTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG
AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCT
GACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTG
GTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGG
AGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCAC
AGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATG
AAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAATCTTCTTGGAGC
CTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTATGCCT
CTAAAGGCAACCTCCGAGAATACTCCGAGCCCGGAGGCCACC
CGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGC
AGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCC
AGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCCAAAATGTATTCATCGAGA
TTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGA
AAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGA
CTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG
ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAG
TGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTT
AGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGAGGGAACCTTTT
AGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTG
CACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCA
GTGCCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTT
GGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGATCATGGAGGAAA
CAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAACTGAAGATCGGAGC
CAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAGAAA

GAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAG
 ACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACA
 TACAGAACATTACATGTAATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTA
 AAAAAGTGATGGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTTCAGA
 TTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAAGCAACCAGGTATCT
 ATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCGAGTTAGAA
 TTCGGGAGCTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGAGCTACCAATTG
 CTGGAATTCTTCAACCGGTTCCCTGATCCTAATTCCCCCTCTATTC
 AGCATATATCACAAACGTACAATATTTTCAGTATCATTTAAACAG
 CGTTCCCGAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTCTCA
 GAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAAGTGCCATGCTGTTA
 GAACATCTTGCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCCTGTGAGCAC
 ACAACTAGATATTGCAGCTCAACATCATCTCTTTATGATGGGTC
 GAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCAGAGAACAGGTGC
 TCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAAAGAAATCTA
 CCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGG
 CAATATCTCATGGGTTGTCTTCCTCTTGTGTTGATGTTTGATATG
 AAGGAAGAAATTGAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGAT
 GGAACAGCTTGATGTCTTCATCAGTATTAAACCAAAGCCCAAAC
 AGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTTGAGCGAAATGC
 CTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAA
 GCAGTGGGGTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGC
 CCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGGATATCTTAGCTTCAGC
 AGGCCTTGGACTIONTGGACTAGGTCTTTTGGGACCCACCACCT
 TATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACCTCACTCTTGAATGCT
 CTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTAC
 ACCCAGCCCCACATTATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAA
 GTGCCACAGGTTTTTCTGCTATACCACACCTTATGATTCCATCTA
 CTGCCCCAAGCCACATTAATAATATTTTGTGTTGTCTGGAGTGCCC
 ACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCCTGGCTTGACTCCT
 GTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCCAAAAAA
 TCTCTGCTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAA
 TATGGTGCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAAAGTGCTGAG
 TGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGC
 AGACATCTCCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCT
 TTTGTTGAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTCTGGGAA
 TGCTGGTGACTTGAAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCCT
 GTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAAGTATTGCAAGGCACGAAAAA
 CTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTGCTCTCAGACCCTGAAC
 TGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTCCAGG
 GAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAAAC
 TCCGAAAGGGCCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACAT
 GCAGGCATTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAA
 GCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCCA
 CAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCT
 GAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCCTATA
 AGCCCACAATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTT
 TCACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAAT

	CTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCA TAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAA ACAAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGA CTGCATTTCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACTTAAATA GCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAAGT GGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCG ATCTTCAGACATTCTCTACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAG CTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGC AATTTCAGAACTAAATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGC CAAATGCACGCACCTCTTTCCTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAG GCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCAGTGGCC GCTGGTAG
FGFR2-CASP7 (3213 пар оснований) (SEQ ID NO: 37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCAT GGCAACCTTGTCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGG ATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAATAACCAAT CTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAG AGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGCACCTGGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTA TTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTC CGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAA CTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGA GATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAAGT AGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGA AAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACT GTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGGGGGGAACCAATGCCAACCAT GCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGC ATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAG TGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGAT GTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACT GCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTT GTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGAT CAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCCGACGGG CTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCAC GGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTG AGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGG ATATCCTTTTACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGA AGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAG CCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAA CAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAGCCAGA CTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCC CCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCC ATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTC TTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCT GACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTG GTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGG AGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCAC

	<u>AGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATG</u> <u>AAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAATCTTCTTGGAGC</u> <u>CTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTATGCCT</u> <u>CTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACC</u> <u>CGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGC</u> <u>AGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCC</u> <u>AGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGA</u> <u>TTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGA</u> <u>AAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGA</u> <u>CTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG</u> <u>ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACTCATCAGAG</u> <u>TGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTT</u> <u>AGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGAGAGAACTTTT</u> <u>AGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTG</u> <u>CACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCA</u> <u>GTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTT</u> <u>GGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGATGGCAGATGATC</u> <u>AGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGA</u> <u>AGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCCTCGTTTGTACCGT</u> <u>CCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATCCATC</u> <u>AAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGA</u> <u>ATTTTGAAAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAACAACAAGAA</u> <u>CTTTGATAAAGTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGAC</u> <u>AAAGATGCCGAGGCGCTTTCAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTT</u> <u>TGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAG</u> <u>ATCTGCTTAAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCC</u> <u>TGCTTCGCCTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAAT</u> <u>TTATGGGAAAGATGGTGTGACACCAATAAAGGATTTGACAGCCC</u> <u>ACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCCTTTTAGAGAAACCCAA</u> <u>ACTCTTCTTCATTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATG</u> <u>GCATCCAGGCCGACTCGGGGCCCATCAATGACACAGATGCTAAT</u> <u>CCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTA</u> <u>TTCCACGGTTCCAGGCTATTACTCGTGGAGGAGCCCAGGAAGAG</u> <u>GCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGGAGCAC</u> <u>GGAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATG</u> <u>ACAGAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACAC</u> <u>TTCCATGAGAAGAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCAC</u> <u>CAAGGAACTCTACTTCAGTCAATAG</u>
--	---

ПРИМЕРЫ

Данные примеры представлены только для иллюстративных целей, а не для ограничения объема формулы изобретения, предусмотренной в данном документе.

ПРИМЕР 1. Многоцентровое открытое исследование фазы 2 (NCT02365597)

Многоцентровое открытое исследование фазы 2 проводили для оценки эффективности и безопасности эрдафитиниба у субъектов с метастатическим или хирургически неоперабельным уротелиальным раком, характеризующимся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR).

Исследование включает фазу скрининга (молекулярный скрининг в любое время до введения первой дозы и скрининг в рамках исследования 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 завершения лечения. Фаза последующего наблюдения продолжается до смерти субъекта, отзыва им согласия, утраты контакта с ним для последующего наблюдения или завершения исследования, в зависимости от того, что наступит раньше.

Исследуемое средство лечения вводили в рамках 28-дневных циклов. Перед промежуточным анализом 1 проводили 2 схемы лечения. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 28-дневных циклов в соответствии со следующими 2 схемами до момента выбора схемы для дальнейшего исследования: схема 1 (10 мг один раз в день с введением с интервалами (7 дней приема/7 дней без приема); схема 2 (6 мг один раз в день в непрерывном режиме). Рандомизацию стратифицировали в соответствии с общим состоянием (от 0 до 1 против 2), значением уровня гемоглобина (< 10 против ≥ 10 г на дл), типом изменения *FGFR* (мутация против слияния), статусом до лечения (устойчивый к химиотерапии против ранее не проходившего химиотерапии) и распространением заболевания (наличие или отсутствие висцеральных [печень, легкое, кость] метастазов). Выбор начальной дозы был основан на эффективности и переносимости фазы 1.

На основе промежуточного анализа и моделирования фармакокинетики-фармакодинамики уровней фосфатов в сыворотке крови начальную дозу повышали до 8 мг в день непрерывно (схема 3). Таким образом, после промежуточного анализа оно стало несравнительным исследованием. Введение доз дополнительно индивидуализировали посредством фармакодинамически контролируемого повышения дозы до 9 мг в день у пациентов, которые не достигали целевого уровня фосфатов в сыворотке крови ($\geq 5,5$ мг на дл ассоциировали с улучшенной частотой ответа в фазе 1) ко дню 14 и у которых не наблюдали нежелательных явлений, связанных с лечением. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемого нежелательного явления(явлений) по мнению исследователя. Пациенты с прогрессированием заболевания по оценке исследователя могут продолжать прием эрдафитиниба по усмотрению исследователя и спонсора. См. **фиг. 1** касательно схемы исследования фазы 2.

Цели

Первичная цель

Оценить частоту объективного ответа (полный ответ [CR] + частичный ответ [PR]) при выбранной схеме введения дозы у субъектов с метастатическими или хирургически неоперабельными видами уротелиального рака, которые характеризуются специфическими геномными изменениями *FGFR*.

Вторичные цели

Оценить частоту объективного ответа при выбранной схеме введения дозы у субъектов, рефрактерных к химиотерапии

Оценить выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа и общую выживаемость при выбранной схеме введения дозы у всех субъектов и субъектов, рефрактерных к химиотерапии

Оценить частоту ответа в подгруппах со специфическими биомаркерами (транслокации по сравнению с мутациями) с выбранной схемой введения дозы

Оценить частоту объективного ответа, PFS, продолжительность ответа и общую выживаемость при других протестированных схемах введения дозы

Оценить безопасность и фармакокинетику эрдафитиниба при всех схемах введения дозы

Пациенты

Пациентами, включенными в исследование, являлись взрослые люди с поддающимся измерению уротелиальным раком согласно критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1.

Требовалось, чтобы у пациентов имелись по меньшей мере 1 мутация или слияние FGFR2/FGFR3 при каждом тестировании в центральной лаборатории РНК из фиксированных в формалине залитых парафином образцов опухолей с применением специально разработанного анализа посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой.

У пациентов наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере 1 линии предшествующей системной химиотерапии или после нее или в течение 12 месяцев после прохождения неоадьювантной или адьювантной химиотерапии.

Согласно критериям протокола допускалось участие пациентов, которые ранее не получали химиотерапию и которым не подходил цисплатин. Непригодность цисплатина была установлена, исходя из ухудшения почечной функции, определенного как 1) скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./1,73 м² при 24-часовом измерении мочи; 2) расчетная оценка по уравнению Кокрофта-Голта или 3) периферическая нейропатия 2 степени или выше (общие терминологические критерии нежелательных явлений [CTCAE] версии 4.0 (National Cancer Institute. CTCAE v4.0. NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication # 09-7473: 2009.)).

Требовался показатель общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (пятибалльная шкала, в которой большие числа отражают большую степень инвалидности), составляющий 0-2.

Ограничений по количеству предшествующих линий лечения не было.

Допускалась предшествующая иммунотерапия (например лечение с помощью ингибитора контрольных точек иммунного ответа).

Требовалось, чтобы у пациентов была надлежащая функция костного мозга, печени и почек (клиренс креатинина ≥ 40 мл/мин.).

Исключали пациентов с уровнями фосфатов, устойчиво превышающими верхнюю границу нормы, несмотря на медицинский контроль, неконтролируемым сердечно-сосудистым заболеванием, метастазами в головном мозге, известным гепатитом В или С

или известной ВИЧ-инфекцией.

Оценки

Пациентов оценивали в отношении эффективности согласно RECIST v.1.1 с применением компьютерной томографии или магнитно-резонансной визуализации грудной клетки, брюшной полости и таза в ходе скрининга один раз каждые 6 недель в течение первых 3 месяцев, один раз каждые 12 недель в течение следующих 9 месяцев, затем один раз каждые 4-6 месяцев до прогрессирования. Все объективные ответы требовали подтверждения посредством дополнительной оценки исследователем в пределах 4-6 недель после первой оценки. Оценки заболевания для схемы 3 также осуществляли с помощью независимого радиологического наблюдательного комитета. С пациентами связывались каждые 12 недель для оценки выживаемости.

Безопасность оценивали на основании клинических лабораторных тестов, физикальных обследований, электрокардиограмм и офтальмологических обследований. Нежелательные явления и аномалии оценивались исследователем и классифицировались согласно NCI CTCAE v.4.0.

Конечные точки

Первичная конечная точка данного исследования представляет собой частоту объективного ответа для выбранной схемы (схемы 3).

Вторичные конечные точки включают выживаемость без прогрессирования (PFS), продолжительность ответа, общую выживаемость, безопасность, частоту ответа в подгруппах со специфическими биомаркерами и фармакокинетические показатели.

Статистический анализ

В исследование планировали включение 180 пациентов со специфическими изменениями FGFR. Среди них ≥ 88 требовались для выбранной схемы. Первичная гипотеза заключалась в том, что частота объективного ответа (ORR) в схеме 3 будет составлять $> 25\%$. Исследование характеризовалось 85% вероятностью отклонения нулевой гипотезы, таким образом, ORR составляла $\leq 25\%$ с односторонним $\alpha 0,025$ при истинной частоте ответа, составляющей 42%. Ответы оценивались исследователями и независимым радиологическим наблюдательным комитетом. Выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость оценивали с применением метода множительных оценок Каплана-Мейера. Данные от пациентов, у которых не было прогрессирования и которые были живы или с неизвестным статусом, подвергали цензуре при последней оценке опухоли. Конечные точки эффективности анализировали при прекращении первичного анализа.

Результаты

Пациенты

2214 пациентов оценивали в отношении пригодности для включения в исследование. Из 210 пригодных/подвергавшихся лечению пациентов 33 были включены в схему 1, 78 - в схему 2 и 99 - в выбранную схему введения дозы фазы 2, схема 3.

Среди пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3, на дату прекращения первичного анализа и после 40 смертей период последующего наблюдения медианы

выживаемости составлял 11,0 месяца (межквартильный размах, от 0,7+ до 17,4 [доверительный интервал (CI) 95%, от 9,1 до 12,2]). Медианное число полученных месячных циклов составляло 5,0 (диапазон, от 1 до 18); медианная продолжительность лечения составляла 5,3 месяца. В схеме 3 для 41 из 99 пациентов повышали дозу эрдафитиниба до 9 мг в день; 13 пациентов продолжали лечение в течение по меньшей мере 4 недель после прогрессирования, как разрешено согласно протоколу.

Среди пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 1 или 2, на дату прекращения первичного анализа период последующего наблюдения медианы выживаемости составлял 22,9 месяца в группе, проходящей лечение по схеме 1 (межквартильный размах, от 1,7+ до 25,3+ [95% CI, от 20,5 до 24,5]), и 18,5 месяца (межквартильный размах, от 0,4+ до 21,6 [95% CI, от 15,0 до 19,4]) в группе, проходящей лечение по схеме 2. Медианные числа циклов в схемах 1 и 2 составляли 5,0 (диапазон, от 1 до 25) и 4,5 (диапазон, от 1 до 22) соответственно. Средние значения продолжительности лечения составляли 4,4 и 3,9 месяца в схемах 1 и 2 соответственно.

Демографические характеристики и характеристики заболевания на исходном уровне у пациентов в схемах от 1-3 представлены в таблице 6.

Таблица 6. Демографические характеристики и характеристики заболевания на исходном уровне

	Схема 1 Введение с интервалом дозы 10 мг (n=33)	Схема 2 Непрерывн ое введение дозы 6 мг (n=78)	Схема 3 Непрерыв ное введение дозы 8 мг (n=99)
Возраст (лет), медианное значение (диапазон)	68 (53-88)	65 (42-88)	68 (36-87)
Пол			
Мужской	22 (67)	54 (69)	76 (77)
Женский	11 (33)	24 (31)	23 (23)
Общее состояние согласно ECOG			
0	11 (33)	22 (28)	50 (51)
1	15 (46)	41 (53)	42 (42)
2	7 (21)	15 (19)	7 (7)
Предварительное лечение			
Устойчивый к химиотерапии ^b	29 (88)	73 (94)	87 (88)
Ранее не проходивший химиотерапию ^c	4 (12)	5 (6)	12 (12)
Предшествующая иммунотерапия	3 (9)	8 (10)	22 (22)
Количество линий предшествующего лечения			
0	3 (9)	5 (6)	11 (11)
1	13 (39)	35 (45)	45 (46)
2	12 (36)	24 (31)	29 (29)
3	4 (12)	12 (15)	10 (10)
4	1 (3)	2 (3)	4 (4)

3 > 3			
Висцеральные метастазы			
Присутствуют*	24 (73)	59 (76)	78 (79)
Кости	6 (18)	15 (19)	21 (21)
Печень	11 (33)	25 (32)	20 (20)
Легкое	15 (46)	41 (53)	57 (58)
Отсутствуют	9 (27)	19 (24)	21 (21)
Уровень гемоглобина			
≥ 10 г/дл	29 (88)	62 (79)	84 (85)
< 10 г/дл	4 (12)	16 (21)	15 (15)
Расположение опухоли			
Верхние мочевыводящие пути	11 (33)	22 (28)	23 (23)
Нижние мочевыводящие пути	22 (67)	56 (72)	76 (77)
Скорость клиренса креатинина			
< 60 мл/мин	12 (36)	41 (53)	52 (53)
≥ 60 мл/мин	21 (64)	37 (47)	47 (47)
Изменения ^d <i>FGFR</i>	3 (9)	12 (15)	25 (25)
Слияние с участием <i>FGFR2</i> или <i>FGFR3</i>	0	1 (1)	2 (2)
<i>FGFR2-BICC1</i>	0	1 (1)	3 (3)
<i>FGFR2-CASP7</i>	1 (3)	1 (1)	1 (1)
<i>FGFR3-BAIAP2L1</i>	2 (6)	7 (9)	11 (11)
<i>FGFR3-TACC3 V1</i>	0	0	6 (6)
<i>FGFR3-TACC3 V3</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR2-BICC1/FGFR2-CASP7</i>	0	1 (1)	0
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1</i>	0	0	1 (1)
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V1</i>	0	0	1 (1)
<i>FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V3</i>	27 (82)	62 (80)	74 (75)
Мутация <i>FGFR3</i>	7 (21)	11 (14)	4 (4)
<i>FGFR3</i> G370C	5 (15)	14 (18)	13 (13)
<i>FGFR3</i> R248C	8 (24)	20 (26)	45 (46)
<i>FGFR3</i> S249C	4 (12)	15 (19)	12 (12)
<i>FGFR3</i> Y373C	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> G370C и <i>FGFR3</i> S249C	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> R48C и <i>FGFR3</i> Y373C	1 (3)	0	0
<i>FGFR3</i> S249C и <i>FGFR3</i> Y373C	3 (9)	4 (5)	0
Слияния с участием <i>FGFR2/3</i> и мутации в них	0	1 (1)	0
	0	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> G370C/ <i>FGFR2-BICC1</i>	1 (3)	1 (1)	0
<i>FGFR3</i> G370C/ <i>FGFR3-TACC3 V1</i>	1 (3)	0	0
<i>FGFR3</i> R248C/ <i>FGFR3-TACC3 V1</i>	0	1 (1)	0

<i>FGFR3 S249C/FGFR3-BAIAP2L1</i> <i>FGFR3 R248C & S249/FGFR3-TACC3 V1</i> <i>FGFR3 S249C & Y373C/FGFR2-</i> <i>CASP7/FGFR3-BAIAP2L1/FGFR3-TACC3</i> <i>V1/FGFR3_TACC3 V3</i>	1(3)	0	0
Все значения представлены как n (%), если не указано иное. *Пациенты могут иметь более чем один висцеральный метастатический участок. ^b Устойчивыми к химиотерапии пациентами являлись таковые, у которых наблюдалось прогрессирование в ходе ≥ 1 линии предшествующей системной химиотерапии или после нее или в течение 12 месяцев после адъювантной или неоадъювантной химиотерапии. ^c Ранее не получавшими химиотерапию пациентами являлись те, которым не подходил цисплатин. Непригодность цисплатина была установлена, исходя из ухудшения почечной функции, определенного как 1) скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин./1,73 м² при 24-часовом измерении мочи; 2) расчетная оценка по формуле Кокрофта-Голта или 3) периферическая нейропатия 2 степени или выше (СТСАЕ версии 4.0). ^d У пациентов может быть более 1 изменения <i>FGFR</i>.			

Среди всех схем 184 пациента проходили химиотерапию первой линии на основе платины, 83 пациента проходили химиотерапию второй линии и 24 проходили химиотерапию третьей линии перед включением в исследование. Среди всех схем наилучшие показатели ORR согласно оценке исследователя составляли 35% (33 из 94) для гемцитабина первой линии плюс цисплатин; 25% (15 из 59) для гемцитабина первой линии плюс карбоплатин; 23% (5/22) для метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (MVAC) первой линии; 17% (8/46) для доцетаксела, винфлунина или паклитаксела второй линии и 15% (3/20) для доцетаксела, винфлунина или паклитаксела третьей линии.

Первичная конечная точка

Подтвержденная ORR (40,4%, с двусторонним CI 95% от 30,7% до 50,1%) согласно оценке исследователя и время до ответа среди пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3, представлены в таблице 7. Поскольку более низкая граница доверительного интервала составляла $> 25\%$, первичная конечная точка была достигнута. Дополнительные 39 (39%) пациентов характеризовались стабильным заболеванием при оценке заболевания ≥ 1 (> 36 дней). Два пациента не получили оценку заболевания после исходного уровня. ORR были подобными независимо от предшествующей химиотерапии, числа предшествующих линий лечения, наличия висцеральных метастазов или характеристик на исходном уровне, таких как возраст, пол, уровень гемоглобина или функция почек (таблица 7, **фиг. 2**) Семьдесят пять (77%) из 97 пациентов с оценкой заболевания после исходного уровня ≥ 1 характеризовались суммарным уменьшением диаметров целевых очагов поражения, и 48 (49%) характеризовались максимальным уменьшением опухоли, составляющим от 30% до 100% (**фиг. 3A**). ORR в схеме 3 согласно независимому радиографическому наблюдению составляла 34,3% (95% CI, от 25% до 43,7%).

Таблица 7. Противоопухолевая активность для 3 схем введения доз эрдафитиниба

	Схема 1	Схема 2	Схема 3
--	---------	---------	---------

	Введение с интервалом дозы 10 мг (n=33)	Непрерывное введение дозы 6 мг (n=78)	Непрерывное введение дозы 8 мг (n=99)	
				(95% CI)
Пациенты - нет.	--	--	99	
Ответ согласно оценке исследователя* - нет. (%)	7 (21)	27 (35)	40 (40,4)	(от 30,7 до 50,1)
Частота объективного ответа	1 (3)	3 (4)	3 (3,0)	
Полный ответ	6 (18)	24 (31)	37	
Частичный ответ			(37,4)	
Стабильное заболевание	18 (55)	30 (39)	39 (39,4)	
Прогрессирующее заболевание	6 (18)	16 (21)	18 (18,2)	
Не подлежит оценке или неизвестно	2 (6)	5(6)	2 (2,0)	
Медианное время до ответа - мес.	1,4	1,4	1,4	
Медианная продолжительность ответа - мес.	13,4	4,9	5,6	(от 4,2 до 7,2)
Ответ независимого радиографического наблюдательного комитета - нет. (%) (выполняется только для схемы 3)	--	--	34 (34,3)	(от 25,0 до 43,7)
Частота объективного ответа	--	--	3 (3,0)	
Частота полного ответа	--	--	31	
Частичный ответ			(31,3)	
Частота объективного ответа согласно оценке исследователя среди подгруппы пациентов - нет. (%)				
Ранее не проходившие химиотерапию	1/4 (25)	0/5 (0)	5/12 (41,7)	
С прогрессированием или рецидивом после химиотерапии	6/29 (21)	27/73 (37)	35/87 (40,2)	
Пациенты, ранее принимавшие ингибитор, представляющий собой антитело к PD-(L)1	--	--	13/22 (59,1)	
№ линий предшествующей системной терапии				
0	--	--	4/11 (36,4)	(от 7,9 до 64,8)
1	--	--	17/45	(от 23,6 до

			(37,8)	51,9)
2	--	--	11/29 (37,9)	(от 20,3 до 55,6)
3	--	--	6/10 (60,0)	(от 29,6 до 90,4)
≥ 4	--	--	2/4 (50,0)	(от 1 до 99)
С висцеральными метастазами	7/24 (29)	19/59 (32)	30/78 (38,5)	(от 27,7 до 49,3)
Метастазы в кости	1/6 (17)	6/15 (40)	7/22 (31,8)	(от 12,4 до 51,3)
Метастазы в печень	3/11 (27)	6/25 (24)	7/20 (35,0)	(от 14,1 до 55,9)
Метастазы в легкие	4/15 (27)	17/41 (41)	23/57 (40,4)	(от 27,6 до 53,1)
Без висцеральных метастазов	0/9 (0)	8/19 (42)	10/21 (47,6)	(от 26,3 до 69)
Только метастазы в лимфатические узлы	0/4 (0)	6/9 (67)	4/12 (33,3)	(от 6,7 до 60)
Заболевание верхних мочевыводящих путей†	5/11 (46)	5/22 (23)	10/23 (43,5)	(от 23,2 до 63,7)
Заболевание нижних мочевыводящих путей‡	2/22 (9)	22/56 (39)	30/76 (39,5)	(от 28,5 до 50,5)
Индивидуализация дозы				
Схема непрерывного введения дозы 8 мг без повышения	--	--	20/58 (34,5)	(от 22,3 до 46,7)
Схема непрерывного введения дозы с повышением от 8 мг до 9 мг	--	--	20/41 (48,8)	(от 33,5 до 64,1)
С мутациями <i>FGFR3</i>	6/27 (22)	22/62 (36)	36/74 (48,6)	(от 37,3 до 60,0)
Со слияниями с участием <i>FGFR2/3</i>	0/3 (0)	2/12 (17)	4/25 (16,0)	(от 1,6 до 30,4)
* Подтверждено вторым сканированием через по меньшей мере 6 недель после начального наблюдения ответа. † Верхние мочевыводящие пути включали почечную лоханку и мочеточник. ‡ Нижние мочевыводящие пути включали мочевой пузырь, уретру и предстательную часть уретры.				

ORR среди пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3, которые характеризовались мутациями FGFR (n=74), составляла 48,6% (таблица 7). Дополнительные 26 пациентов характеризовались стабильным заболеванием в течение в среднем 3,7 месяца (диапазон, от 0+ до 13,6 месяца). На ответы не влияла конкретная мутация. Среди 25 пациентов со слияниями FGFR, подвергавшихся лечению по схеме 3, ORR составляла 16,0% (таблица 7). FGFR3-V1 TACC3 представляла собой наиболее

распространенное слияние (n=11; таблица 6), и четыре (36,4%) этих пациента ответили на лечение.

В схеме 3 22 пациента проходили иммунотерапию перед включением в исследование (таблица 6); подтвержденная ORR на эрдафитиниб составляла 59% среди этих пациентов. Поисковый анализ позволил определить, что только один из этих 22 (5%) пациентов ответил на предшествующую иммунотерапию согласно оценке исследователя.

ORR для схем 1 и 2 также представлены в таблице 7.

Из 99 пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3, 87 пациентов характеризовались заболеванием, которое прогрессировало во время и после по меньшей мере одной предшествующей химиотерапии (рецидивирующее после химиотерапии/рефрактерное к химиотерапии заболевание), и которые характеризовались по меньшей мере 1 из следующих изменений генов: мутации гена FGFR3 (R248C, S249C, G370C, Y373C) или слияния генов FGFR (FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7), определенные посредством анализа в ходе клинического испытания, проведенного в центральной лаборатории (таблица 6). Среди данной группы медианный возраст составлял 67 лет (диапазон: от 36 до 87 лет), причем 79% составляли мужчины и 74% составляли европеоиды. Большинство пациентов (92%) характеризовались исходным уровнем показателя общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), составляющим 0 или 1. Три (3%) пациента характеризовались прогрессированием заболевания только после предшествующей неоадьювантной или адьювантной терапии платиносодержащими препаратами. Восемьдесят четыре (97%) пациента получали по меньшей мере один из цисплатина или карбоплатина ранее. Пятьдесят шесть процентов пациентов проходили только предшествующие схемы на основе цисплатина, 29% проходили только предшествующие схемы на основе карбоплатина, и 10% проходили схемы на основе как цисплатина, так и карбоплатина. Двадцать четыре процента пациентов подвергались лечению посредством предшествующей терапии антителом к PD-L1/PD-1. Семьдесят девять процентов характеризовались висцеральными метастазами (кости, печень или легкое).

Среди 87 рефрактерных к химиотерапии пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3, частота общего ответа, оцененная исследователем, составляла 40,2%; результаты для этой группы пациентов представлены в таблице 8А. Пациенты, отвечающие на лечение, включали пациентов, которые ранее не отвечали на терапию антителом к PD-L1/PD-1. ORR при изменении FGFR представлена в таблице 9А.

Таблица 8А. Результаты эффективности для рефрактерных к химиотерапии пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3 (N=87)

Конечная точка	Оценка исследователя
	N=87
ORR (%) с 95% CI (%)	40,2 (29,9, 50,5)
Полный ответ (CR) (%)	3,4
Частичный ответ (PR) (%)	36,8
Медианная DoR (месяцы) с 95% CI (месяцы)	5,55 (4,21, 7,00)

ORR=CR+PR

CI=доверительный интервал

Таблица 9А. Результаты эффективности при генетическом изменении FGFR для рефрактерных к химиотерапии пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3.

	Оценка исследователя
Точечная мутация FGFR3	N=64
ORR (%) с 95% CI (%)	48,4 (36,2, 60,7)
Слияние FGFR	N=23
ORR (%) с 95% CI (%)	17,4 (1,9, 32,9)

ORR=CR+PR

CI=доверительный интервал

Среди 87 пациентов с рецидивом после химиотерапии/рефрактерных к химиотерапии, подвергавшихся лечению по схеме 3, частота общего ответа, оцененная Независимым наблюдательным комитетом в слепом режиме, составляла 32,2%; результаты для этой группы пациентов представлены в таблице 8В. Пациенты, отвечающие на лечение, включали пациентов, которые ранее не отвечали на терапию антителом к PD-L1/PD-1. ORR при изменении FGFR представлена в таблице 9В.

Таблица 8В. Результаты эффективности для рефрактерных к химиотерапии пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3

Конечная точка	Оценка BIRC ^a
	N=87
ORR (%) с 95% CI (%)	32,2 (22,4, 42,0)
Полный ответ (CR) (%)	2,3
Частичный ответ (PR) (%)	29,9
Медианная DoR (месяцы) с 95% CI (месяцы)	5,4 (4,2, 6,9)

^a BIRC: Независимый наблюдательный комитет в слепом режиме

ORR=CR+PR

CI=доверительный интервал

Таблица 9В. Результаты эффективности при генетическом изменении FGFR для рефрактерных к химиотерапии пациентов, подвергавшихся лечению по схеме 3.

	Оценка BIRC ^a
Точечная мутация FGFR3	N=64
ORR (%) с 95% CI (%)	40,6 (28,6, 52,7)
Слияние FGFR3 ^{b, c}	N=18
ORR (%) с 95% CI (%)	11,1 (0, 25,6)
Слияние FGFR2 ^c	N=6
ORR (%)	0

^a BIRC: Независимый наблюдательный комитет в слепом режиме

^b Оба пациента, отвечающие на лечение, характеризовались слиянием FGFR3-TACC3_V1

^c В случае одного пациента со слиянием FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3_V3 сообщается как о слиянии FGFR2, так и о слиянии FGFR3 выше

ORR=CR+PR

CI=доверительный интервал

Общий ответ, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в отношении изменений/совместных изменений FGFR для субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

Наилучший общий ответ, продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, разделенные по изменениям FGFR, представлены в таблицах 10-13.

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Любые изменения FGFR				
Общее число субъектов	87	73	29	189
Частота объективных ответов (CR+PR)	35 (40,2%)	27 (37,0%)	6 (20,7%)	68 (36,0%)
95% CI	(29,9%, 50,5%)	(25,9%, 48,1%)	(5,9%, 35,4%)	(29,1%, 42,8%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	69 (79,3%)	55 (75,3%)	23 (79,3%)	147 (77,8%)
95% CI	(70,8%, 87,8%)	(65,5%, 85,2%)	(64,6%, 94,1%)	(71,9%, 83,7%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	3 (3,4%)	3 (4,1%)	1 (3,4%)	7 (3,7%)
Подтвержденный частичный ответ (PR)	32 (36,8%)	24 (32,9%)	5 (17,2%)	61 (32,3%)
Стабилизация заболевания (SD)	34 (39,1%)	28 (38,4%)	17 (58,6%)	79 (41,8%)
Прогрессирование заболевания (PD)	16 (18,4%)	14 (19,2%)	4 (13,8%)	34 (18,0%)
Без оценки	2 (2,3%)	4 (5,5%)	2 (6,9%)	8 (4,2%)
Мутации FGFR (за исключением слияния)				

Общее число субъектов	64	59	24	147
Частота объективных ответов (CR+PR)	31 (48,4%)	22 (37,3%)	5 (20,8%)	58 (39,5%)
95% CI	(36,2%, 60,7%)	(24,9%, 49,6%)	(4,6%, 37,1%)	(31,6%, 47,4%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	54 (84,4%)	43 (72,9%)	20 (83,3%)	117 (79,6%)
95% CI	(75,5%, 93,3%)	(61,5%, 84,2%)	(68,4%, 98,2%)	(73,1%, 86,1%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	3 (4,7%)	2 (3,4%)	1 (4,2%)	6 (4,1%)
Подтвержденный частичный ответ (PR)	28 (43,8%)	20 (33,9%)	4 (16,7%)	52 (35,4%)
Стабилизация заболевания (SD)	23 (35,9%)	21 (35,6%)	15 (62,5%)	59 (40,1%)
Прогрессирование заболевания (PD)	9 (14,1%)	14 (23,7%)	2 (8,3%)	25 (17,0%)
Без оценки	1 (1,6%)	2 (3,4%)	2 (8,3%)	5 (3,4%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация: FGFR3-G370C/FGFR3-S249C				
Общее число субъектов	0	1	1	2
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	1 (100,0%)	1 (50,0%)
95% CI	(не установлено, не	(не установлено, не	(100%, 100%)	(0%, 100%)

	установлено)	установлено)		
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(100%, 100%)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	1 (100,0%)	1 (50,0%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (50,0%)
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

Мутация: FGFR3-R248C/FGFR3-Y373C

Общее число субъектов	0	1	1	2
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(100%, 100%)	(100%, 100%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(100%, 100%)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0

Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация: FGFR3-S249C/FGFR3-Y373C				
Общее число субъектов	0	0	1	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	0	0
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Слияния с участием FGFR (за исключением мутаций)				
Общее число субъектов	23	10	2	35
Частота объективных ответов (CR+PR)	4 (17,4%)	2 (20,0%)	0	6 (17,1%)
95% CI	(1,9%, 32,9%)	(0%, 44,8%)	(не установлено, не установлено)	(4,7%, 29,6%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	15 (65,2%)	9 (90,0%)	1 (50,0%)	25 (71,4%)
95% CI	(45,8%, 84,7%)	(71,4%, 100%)	(0%, 100%)	(56,5%, 86,4%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	4 (17,4%)	2 (20,0%)	0	6 (17,1%)
Стабилизация заболевания (SD)	11 (47,8%)	7 (70,0%)	1 (50,0%)	19 (54,3%)
Прогрессирование заболевания (PD)	7 (30,4%)	0	1 (50,0%)	8 (22,9%)
Без оценки	1 (4,3%)	1 (10,0%)	0	2 (5,7%)

Слияние: FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Общее число субъектов	0	1	0	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	0	0
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

			8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов						
			8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Слияние: FGFR2-CASP7/FGFR3-TACC3 V3						
Общее число субъектов			1	0	0	1
Частота объективных ответов (CR+PR)			0	0	0	0
95% CI			(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Частота	контроля	заболевания	0	0	0	0
(CR+PR+SD)						
95% CI			(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Наилучший общий ответ						
Подтвержденный полный ответ (CR)			0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	10 мг, 7 дней приема/7 дней без			
	8 мг QD	6 мг QD	приема	Общее кол-во
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	1 (100,0%)	0	0	1 (100,0%)
Слияния с участием FGFR и мутации в них				
Общее число субъектов	0	4	3	7
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	3 (75,0%)	1 (33,3%)	4 (57,1%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(32,6%, 100%)	(0%, 86,7%)	(20,5%, 93,8%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	3 (75,0%)	2 (66,7%)	5 (71,4%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(32,6%, 100%)	(13,3%, 100%)	(38%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	1 (25,0%)	0	1 (14,3%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	10 мг, 7 дней приема/7 дней без			
	8 мг QD	6 мг QD	приема	Общее кол-во
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	2 (50,0%)	1 (33,3%)	3 (42,9%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	1 (33,3%)	1 (14,3%)
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	1 (33,3%)	1 (14,3%)
Без оценки	0	1 (25,0%)	0	1 (14,3%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация и слияние: FGFR3-G370C/FGFR2- BICC1				
Общее число субъектов	0	1	0	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация и слияние: FGFR3-G370C/FGFR3-TACC3 V1				
Общее число субъектов	0	1	0	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней	Общее кол-во
			приема/7 дней без приема	
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация и слияние: FGFR3-R248C/FGFR3-TACC3 V1				
Общее число субъектов	0	1	1	2
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	1 (100,0%)	1 (50,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(0%, 100%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	0	1 (100,0%)	1 (50,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(0%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	1 (100,0%)	1 (50,0%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	1 (100,0%)	0	1 (50,0%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация и слияние: FGFR3-S249C/FGFR3-BAIAP2L1				
Общее число субъектов	0	0	1	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	0	0
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	0	0	0
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Без оценки	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Мутация и слияние: FGFR3-R248C/FGFR3-S249C/FGFR3-TACC3 V1				
Общее число субъектов	0	1	0	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
95% CI	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	0	0

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема			Общее кол-во
	8 мг QD	6 мг QD		
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0
Мутация и слияние: FGFR3-S249C/FGFR3-Y373C/FGFR2-CASP7/FGFR3-BAIAP2L1/FGFR3-TACC3 V1/FGFR3-TACC3 V3				
Общее число субъектов	0	0	1	1
Частота объективных ответов (CR+PR)	0	0	0	0
95% CI	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)
Частота контроля заболевания (CR+PR+SD)	0	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)

ТАБЛИЦА 10. Наилучший общий ответ по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов

95% CI	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
	(не установлено, не установлено)	(не установлено, не установлено)	(100%, 100%)	(100%, 100%)
Наилучший общий ответ				
Подтвержденный полный ответ (CR)	0	0	0	0
Подтвержденный частичный ответ (PR)	0	0	0	0
Стабилизация заболевания (SD)	0	0	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Прогрессирование заболевания (PD)	0	0	0	0
Без оценки	0	0	0	0

95% CI представляют собой 95% доверительный интервал, рассчитанный с нормальным приближением.

Конкретные изменения FGFR являются взаимоисключающими.

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

			10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
	8 мг QD	6 мг QD		
Мутации FGFR (за исключением слияний)				
Число ответивших на лечение	31	22	5	58
Продолжительность ответа (месяцы)				
Медианный (95% CI)	5,55 (4,21, 7,00)	4,53 (4,01, 7,79)	13,37 (4,17, 19,45)	5,55 (4,21, 6,97)
Q1, Q3	4,21, 7,23	4,01, 9,10	11,86, 16,66	4,07, 9,66
Диапазон	(2,4, 14,3+)	(2,5, 17,5)	(4,2, 19,4)	(2,4, 19,4)
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)	0,42 (0,24, 0,59)	0,41 (0,21, 0,60)	0,80 (0,20, 0,97)	0,45 (0,32, 0,58)
Частота наступления 9-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)	0,19 (0,07, 0,37)	0,27 (0,11, 0,46)	0,80 (0,20, 0,97)	0,29 (0,17, 0,42)
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)	0,19 (0,07, 0,37)	0,18 (0,06, 0,36)	0,60 (0,13, 0,88)	0,22 (0,12, 0,35)
Слияния с участием FGFR (за исключением мутаций)				
Число ответивших на лечение	4	2	0	6

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

					10 мг, 7 дней приема/7 дней			
					8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Продолжительность ответа (месяцы)								
Медианный (95% CI)					Не установлено			
					(2,96, не			
					установлено)		9,20 (4,17, 14,23)	9,40 (2,96, 14,23)
Q1, Q3					3,76, Не			
					установлено		4,17, 14,23	4,17, 14,23
Диапазон					(3,0, 9,7+)		(4,2, 14,2)	(3,0, 14,2)
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					0,50 (0,06, 0,84)	0,50 (0,01, 0,91)		0,50 (0,11, 0,80)
Частота наступления 9-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					0,50 (0,06, 0,84)	0,50 (0,01, 0,91)		0,50 (0,11, 0,80)
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					Не установлено			
					(не установлено, не установлено)		0,50 (0,01, 0,91)	0,50 (0,11, 0,80)
Слияния с участием FGFR и мутации в них								
Число ответивших на лечение					0	3	1	4

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

				10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
				8 мг QD	6 мг QD
Продолжительность ответа (месяцы)					
Медианный (95% CI)				4,34 (Не установлено, не установлено)	
Q1, Q3				11,27 (4,17, Не установлено) 4,17, Не установлено	
Диапазон				4,34, 4,34 (4,2, 13,5+)	
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)				0 (Не установлено, не установлено)	
Частота наступления 9-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)				0,67 (0,05, 0,95) 0 (Не установлено, не установлено)	
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)				0,67 (0,05, 0,95) 0 (Не установлено, не установлено)	
				0,33 (0,01, 0,77) 0,25 (0,01, 0,67)	

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

			10 мг, 7 дней приема/7 дней	Общее кол-во	
	8 мг QD	6 мг QD	без приема		
Конкретные изменения FGFR являются взаимоисключающими.					
Квартили оценивают по способу Каплана Мейера.					
+ означает субъектов, подвернутых цензуре.					

Таблица 12. Выживаемость без прогрессирования по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	10 мг, 7 дней приема/7 дней			
	8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Мутации FGFR (за исключением слияний)				
Общее число субъектов	64	59	24	147
Выживаемость без прогрессирования (месяцы)				
Медианный (95% CI)	5,55 (4,83, 7,26)	5,09 (2,83, 5,42)	4,93 (2,73, 5,55)	5,36 (4,21, 5,52)
Q1, Q3	2,83, 8,44	1,77, 5,55	2,69, 7,06	2,73, 8,25
Диапазон	(0,0+, 15,6+)	(0,5, 19,0)	(1,1, 20,8)	(0,0+, 20,8)

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

					10 мг, 7 дней приема/7 дней			
					8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					0,41 (0,29, 0,53)	0,22 (0,12, 0,33)	0,25 (0,10, 0,43)	0,31 (0,24, 0,39)
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					0,15 (0,06, 0,27)	0,07 (0,02, 0,16)	0,17 (0,05, 0,34)	0,12 (0,07, 0,19)
Частота наступления 18-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					Не установлено (не установлено, не установлено)	0,05 (0,01, 0,14)	0,08 (0,01, 0,23)	0,06 (0,03, 0,12)
Слияния с участием FGFR (за исключением мутаций)								
Общее число субъектов					23	10	2	35
Выживаемость без прогрессирования (месяцы)								
Медианный (95% CI)					2,76 (1,51, 5,45)	5,54 (0,46, 11,10)	2,09 (1,41, 2,76)	4,27 (2,56, 5,52)
Q1, Q3					1,35, 6,64	4,50, 11,10	1,41, 2,76	1,51, 7,00
Диапазон					(0,7, 14,0)	(0,5, 19,7)	(1,4, 2,8)	(0,5, 19,7)
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)					0,25 (0,10, 0,44)	0,40 (0,12, 0,67)	0 (Не установлено, не установлено)	0,28 (0,15, 0,44)

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема	Общее кол-во
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)	0,15 (0,04, 0,33)	0,20 (0,03, 0,47)	0 (Не установлено, не установлено)	0,15 (0,05, 0,29)
Частота наступления 18-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)	0 (Не установлено, не установлено)	0,10 (0,01, 0,36)	0 (Не установлено, не установлено)	0,05 (0,00, 0,19)
Слияния с участием FGFR и мутации в них				
Общее число субъектов	0	4	3	7
Выживаемость без прогрессирования (месяцы)				
Медианный (95% CI)		9,10 (0,39, Не установлено)	5,45 (1,45, 5,52)	5,52 (0,39, 12,65)
Q1, Q3		2,97, Не установлено	1,45, 5,52	1,45, 12,65
Диапазон		(0,4, 15,1+)	(1,4, 5,5)	(0,4, 15,1+)

Таблица 11. Продолжительность ответа по изменениям FGFR (взаимоисключающие) - оценка исследователя; лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней	Общее кол-во
			без приема	
Частота наступления 6-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)			0 (Не установлено, не установлено)	0,29 (0,04, 0,61)
Частота наступления 12-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)		0,50 (0,06, 0,84)	0 (Не установлено, не установлено)	0,29 (0,04, 0,61)
Частота наступления 18-месячной выживаемости без прогрессирования (95% CI)		Не установлено (не установлено, не установлено)	0 (Не установлено, не установлено)	Не установлено (не установлено, не установлено)

Квартили оценивают по способу Каплана Мейера.

Конкретные изменения FGFR являются взаимоисключающими.

+ означает субъектов, подвернутых цензуре.

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	10 мг, 7 дней приема/7 дней			
	8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Мутации FGFR (за исключением слияний)				
Общее число субъектов	64	59	24	147
Общая выживаемость (месяцы)				
Медианный (95% CI)	12,02 (8,64, Не установлено)	8,31 (6,41, 9,63)	7,39 (5,78, 10,71)	9,10 (7,46, 11,86)
Q1, Q3	5,98, Не установлено	5,13, 14,82	5,55, 18,76	5,49, 18,76
Диапазон	(1,2+, 17,4+)	(0,5, 20,9+)	(1,7, 24,5+)	(0,5, 24,5+)
Частота наступления 6-месячной общей выживаемости (95% CI)	0,74 (0,61, 0,83)	0,68 (0,54, 0,79)	0,70 (0,47, 0,84)	0,71 (0,63, 0,78)
Частота наступления 12-месячной общей выживаемости (95% CI)	0,54 (0,38, 0,68)	0,30 (0,18, 0,43)	0,31 (0,14, 0,50)	0,39 (0,30, 0,48)
Частота наступления 18-месячной общей выживаемости (95% CI)	Не установлено (не установлено, не установлено)	0,21 (0,11, 0,33)	0,26 (0,11, 0,45)	0,29 (0,20, 0,39)

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	10 мг, 7 дней приема/7 дней			
	8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Частота наступления 24-месячной общей выживаемости (95% CI)	Не установлено (не установлено, не установлено)	Не установлено (не установлено, не установлено)	0,22 (0,08, 0,40)	0,24 (0,15, 0,35)
Слияния с участием FGFR (за исключением мутаций)				
Общее число субъектов	23	10	2	35

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	10 мг, 7 дней приема/7 дней			
	8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Общая выживаемость (месяцы)				
Медианный (95% CI)	10,32 (6,05, Не установлено)	9,33 (0,46, Не установлено)	10,37 (7,72, 13,01)	9,33 (7,72, 18,96)
Q1, Q3	6,05, 14,03	7,92, 18,96	7,72, 13,01	6,97, 18,96
Диапазон	(0,7, 14,5+)	(0,5, 21,6+)	(7,7, 13,0)	(0,5, 21,6+)
Частота наступления 6-месячной общей выживаемости (95% CI)	0,77 (0,54, 0,90)	0,80 (0,41, 0,95)	1,00 (1,00, 1,00)	0,80 (0,62, 0,90)
Частота наступления 12-месячной общей выживаемости (95% CI)	0,46 (0,24, 0,66)	0,46 (0,14, 0,73)	0,50 (0,01, 0,91)	0,46 (0,28, 0,62)
Частота наступления 18-месячной общей выживаемости (95% CI)	Не установлено (не установлено, не установлено)	0,46 (0,14, 0,73)	0 (Не установлено, не установлено)	0,31 (0,12, 0,52)
Частота наступления 24-месячной общей выживаемости (95% CI)	Не установлено (не установлено, не установлено)	Не установлено (не установлено, не установлено)	0 (Не установлено, не установлено)	Не установлено (не установлено, не установлено)

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней без приема		Общее кол-во
Слияния с участием FGFR и мутации в них					
Общее число субъектов	0	4	3		7

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

	8 мг QD	6 мг QD	10 мг, 7 дней приема/7 дней	
			без приема	Общее кол-во
Общая выживаемость (месяцы)				
Медианный (95% CI)		12,65 (0,39, Не установлено)	6,21 (3,98, 9,10)	9,10 (0,39, Не установлено)
Q1, Q3		6,52, Не установлено	3,98, 9,10	3,98, 12,65
Диапазон		(0,4, 19,2+)	(4,0, 9,1)	(0,4, 19,2+)
Частота наступления 6-месячной общей выживаемости (95% CI)		0,75 (0,13, 0,96)	0,67 (0,05, 0,95)	0,71 (0,26, 0,92)
Частота наступления 12-месячной общей выживаемости (95% CI)		0,75 (0,13, 0,96)	0 (Не установлено, не установлено)	0,43 (0,10, 0,73)
Частота наступления 18-месячной общей выживаемости (95% CI)		0,38 (0,01, 0,81)	0 (Не установлено, не установлено)	0,21 (0,01, 0,59)
Частота наступления 24-месячной общей выживаемости (95% CI)		Не установлено (не установлено, не установлено)	0 (Не установлено, не установлено)	Не установлено (не установлено, не установлено)

Таблица 13. Общая выживаемость по FGFR (взаимоисключающие); лечение субъектов с повторным циклом химиотерапии/невосприимчивых субъектов (дата окончания первичного анализа)

			10 мг, 7 дней приема/7 дней	
	8 мг QD	6 мг QD	без приема	Общее кол-во
Квартили оценивают по способу Каплана Мейера.				
Конкретные изменения FGFR являются взаимоисключающими.				
+ означает субъектов, подвернутых цензуре.				

Вторичные конечные точки

Продолжительность ответа среди пациентов, подвергающихся лечению по схеме 3, представлена в таблице 7; примерно 30% ответов поддерживались в течение > 12 месяцев. Среди 39 пациентов со стабильным заболеванием 13 (33%) характеризовались стабилизацией заболевания, продолжающейся > 6 месяцев (**фиг. 4**). Двадцать один процент пациентов продолжали лечение на момент даты прекращения.

Медианная выживаемость без прогрессирования согласно оценке исследователя при медианной продолжительности последующего наблюдения, составляющей 11,2 месяца, у пациентов, подвергающихся лечению по схеме 3, представлена на **фиг. 5А**. Частота выживаемости без прогрессирования (95% CI) через 12 месяцев составляла 19% (от 11% до 29%). Медианная общая выживаемость при медианной продолжительности последующего наблюдения, составляющей 11,0 месяца, для выживаемости представлена на **фиг. 5В**. Частота выживаемости через 12 месяцев составляла 55% (от 43% до 66%).

Среди 99 пациентов, подвергающихся лечению по схеме 3, 34 (34%) перешли на последующую терапию, 25 (25%) из которых получали одну последующую линию и девять (9%) из которых получали две последующие линии. Девятнадцать (19%) проходили химиотерапию, и 15 (15%) проходили иммунотерапию в качестве первой последующей терапии. Ни у одного пациента не было объективного ответа на первую последующую химиотерапию; у одного пациента был частичный ответ на первую последующую иммунотерапию.

Значения продолжительности ответа для пациентов, подвергавшихся лечению по схемам 1 и 2, также представлены в таблице 7. Значения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости среди пациентов, подвергавшихся лечению по схемам 1 и 2, представлены на **фиг. 6А-6В**.

Медианная (95% CI) выживаемость без прогрессирования согласно оценке исследователя составляла 4,8 (от 2,7 до 5,5) месяцев и 5,3 (от 4,1 до 5,5) месяца среди пациентов, подвергающихся лечению по схемам 1 и 2 соответственно. Значения частоты выживаемости без прогрессирования (95% CI) через 12 месяцев при схемах 1 и 2 составляли 18% (от 7% до 33%) и 11% (от 5% до 19%) соответственно. Медианная общая выживаемость (95% CI) пациентов, подвергающихся лечению по схемам 1 и 2, составляла 7,5 (от 6,0 до 10,7) месяца и 8,6 (от 6,5 до 9,7) месяца соответственно (**фиг. 6А-6В**) при медианной продолжительности последующего наблюдения для выживаемости, составляющей 22,9 месяца при схеме 1 и 18,5 месяца при схеме 2. Значения частоты общей выживаемости (95% CI) через 12 месяцев составляли 31% (от 16% до 48%) и 33% (от 22% до 44%) среди пациентов, подвергающихся лечению по схемам 1 и 2 соответственно.

Профилактические меры

Профилактические меры были предприняты для минимизации риска распространенных нежелательных явлений, связанных с подавлением FGFR. Для снижения риска гиперфосфатемии для всех пациентов был рекомендован рацион с низким содержанием фосфатов (от 600 до 800 мг потребляемых пищевых фосфатов в день). Для

снижения риска эффектов в отношении кожи было рекомендовано нанесение смягчающего увлажняющего крема, не содержащего спирта, и избегание излишнего воздействия солнечного света, мыла, изделий с отдушкой и горячих ванн. Пациентов просили держать пальцы рук и ног чистыми и ногти подстриженными для снижения риска эффектов в отношении ногтей.

Поскольку при приеме ингибиторов киназ и ингибиторов FGFR сообщалось о центральной серозной ретинопатии, поражении сетчатки, обратимом при временном прекращении приема лекарственного средства, пациентов тестировали на исходном уровне и осуществляли обычный мониторинг нежелательного явления со стороны органа зрения посредством амбулаторного тестирования с применением сетки Амслера и офтальмологического осмотра, в том числе фундоскопии, и, если доступно, оптической когерентной томографии. Дополнительные офтальмологические обследования осуществляли по клиническим показаниям.

Безопасность

Все пациенты, подвергающиеся лечению по схеме 3, сообщали о нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения (таблица 19); 67% характеризовались степенью 3 или 4. О серьезных нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения, сообщили 39 пациентов (39%) (таблица 15). Прогрессирование заболевания было наиболее распространенной причиной для прекращения лечения у 62 пациентов (63%). Тринадцать пациентов (13%) прекратили лечение по причине нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, в том числе отслойки пигментного эпителия сетчатки, ладонно-подошвенного синдрома и сухости во рту, а также явлений со стороны кожи/ногтей (n=2 в каждом случае). Пятидесяти пяти пациентам (56%) требовалось снижение дозы; наиболее распространенными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения, приводящими к снижению дозы, были стоматит у 16 пациентов (16%) и гиперфосфатемия у девяти пациентов (9%). Профиль безопасности допускал повышение дозы до 9 мг эрдафитиниба в день при непрерывном введении у 41 пациента при схеме с дозой 8 мг, которые не достигли 5,5 мг на дл целевого уровня фосфатов в сыворотке крови ко дню 14. Среди этих 41 пациента 24 (59%) требовалось снижение дозы ≥ 1 . Подобные проценты пациентов в группе с дозой 8 мг в день при непрерывном введении, которым повышали дозу до 9 мг в день, сообщили о нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения, степени ≥ 3 по сравнению с общей испытываемой группой (68% и 66% соответственно). Распространенные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения и связанные с лечением, были подобными среди всех схем (таблица 16 и таблица 17). Один пациент умер в результате нежелательного явления (инфаркт миокарда считается не связанным с лечением). Нежелательные явления, связанные с лечением, представляющие особый интерес или клиническую важность, и их контроль представлены в таблице 18. Семьдесят шесть процентов явлений центральной серозной ретинопатии разрешились; все неразрешенные явления характеризовались степенью 1 или 2.

Таблица 14. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения по любой причине, о которых сообщали $\geq 10\%$ пациентов в любой группе, подвергавшейся лечению эрдафитинибом

	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)				Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)				Непрерывное введение 8 мг, выбранная схема 3 (n=99)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3
Гиперфосфатемия	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	52 (67)	44 (56)	8 (10)	0	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
Стоматит	16 (48)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
Сухость во рту	16 (48)	15 (46)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
Диарея	14 (42)	7 (21)	6 (18)	1 (3)	39 (50)	24 (31)	15 (19)	0	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
Снижение аппетита	11 (33)	4 (12)	6 (18)	1 (3)	29 (37)	12 (15)	13 (17)	4 (5)	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
Дисгевзия	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
Усталость	6 (18)	4 (12)	2 (6)	0	20 (26)	8 (10)	8 (10)	4 (5)	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
Сухость кожи	9 (27)	8 (24)	1 (3)	0	18 (23)	10 (13)	8 (10)	0	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
Алопеция	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	10 (13)	9 (12)	1 (1)	0	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
Запор	14 (42)	8 (24)	6 (18)	0	20 (26)	10 (13)	10 (13)	0	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
Ладонно-подошвенный синдром	2 (6)	0	2 (6)	0	13 (17)	4 (5)	9 (12)	0	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
Анемия	8 (24)	1 (3)	1 (3)	6 (18)	13 (17)	0	8 (10)	5 (6)	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
Астения	10 (30)	5 (15)	3 (9)	2 (6)	18 (23)	5 (6)	4 (5)	9 (12)	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
Тошнота	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	16 (21)	11 (14)	4 (5)	1 (1)	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
Сухость глаз	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	2 (3)	1 (1)	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
Боль в животе	5 (15)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	14 (18)	7 (9)	5 (6)	2 (3)	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)

	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)				Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)				Непрерывное введение 8 мг, выбранная схема 3 (n=99)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3
Онихолизис	7 (21)	3 (9)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)
Повышенный уровень аланинаминотрансфера зы	1 (3)	0	1 (3)	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
Паронихия	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	2 (3)	10 (13)	0	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
Нечеткость зрения	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
Дистрофия ногтей	2 (6)	2 (6)	0	0	7 (9)	6 (8)	1 (1)	0	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
Инфекция мочевыводящих путей	4 (12)	0	2 (6)	2 (6)	13 (17)	0	9 (12)	4 (5)	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)
Снижение веса	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	15 (15)	7 (7)	8 (8)	0
Периферический отек	5 (15)	1 (3)	4 (12)	0	6 (8)	2 (3)	3 (4)	1 (1)	9 (9)	5 (5)	3 (3)	1 (1)
Боль в пояснице	5 (15)	1 (3)	1 (3)	3 (9)	11 (14)	6 (8)	3 (4)	2 (3)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	0
Лихорадка	5 (15)	5 (15)	0	0	14 (18)	8 (10)	3 (4)	3 (4)	13 (13)	8 (8)	5 (5)	0
Конъюнктивит	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	7 (9)	4 (5)	2 (3)	1 (1)	13 (13)	6 (6)	7 (7)	0
Рвота	9 (27)	7 (21)	2 (6)	0	11 (14)	9 (12)	2 (3)	0	13 (13)	10 (10)	1 (1)	2 (2)
Гипонатриемия	2 (6)	0	0	2 (6)	7 (9)	2 (3)	0	5 (6)	12 (12)	1 (1)	0	11 (11)
Боль в конечности	5 (15)	3 (9)	1 (3)	1 (3)	9 (12)	2 (3)	6 (8)	1 (1)	12 (12)	10 (10)	2 (2)	0
	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)				Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)				Непрерывное введение 8 мг, выбранная схема 3 (n=99)			

Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая я степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая я степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3
Диспепсия	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0	9 (12)	6 (8)	3 (4)	0	11 (11)	10 (10)	1 (1)	0
Повышенное слезотечение	6 (18)	5 (15)	1 (3)	0	13 (17)	10 (13)	3 (4)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
Изменение цвета ногтей	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
Повышенный уровень аспартатаминотрансфе разы	2 (6)	2 (6)	0	0	9 (12)	7 (9)	2 (3)	0	10 (10)	8 (8)	2 (2)	0
Повышенный уровень креатинина в крови	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	6 (8)	3 (4)	3 (4)	0	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0
Гематурия	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	6 (8)	5 (6)	0	1 (1)	10 (10)	7 (7)	1 (1)	2 (2)
Гипомагниемия	2 (6)	2 (6)	0	0	6 (8)	6 (8)	0	0	10 (10)	9 (9)	1 (1)	0
Бессонница	3 (9)	0	3 (9)	0	8 (10)	4 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (7)	4 (4)	3 (3)	0
Онихомадезис	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0	7 (7)	2 (2)	5 (5)	0
Боль в ротоглотке	0	0	0	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	10 (10)	8 (8)	1 (1)	1 (1)
Отслойка сетчатки	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0
Одышка	8 (24)	3 (9)	2 (6)	3 (9)	6 (7)	1 (1)	3 (4)	2 (3)	8 (8)	4 (4)	2 (2)	2 (2)
Артралгия	7 (21)	3 (9)	2 (6)	2 (6)	8 (10)	5 (6)	2 (3)	1 (1)	8 (8)	5 (5)	3 (3)	0

Таблица 15. Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, о которых сообщили $\geq 2\%$ пациентов

Пациенты с серьезными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения - нет. (%)	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)	Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)	Непрерывное введение 8 мг, выбранная схема 3 (n=99)
Общее количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения	14 (42)	39 (50)	39 (39)
Инфекции и инвазии			
Инфекция мочевыводящих путей	2 (6) 0	13 (17) 4 (5)	9 (9) 3 (3)
Уросепсис	0	3 (4)	2 (2)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (6)	8 (10)	8 (8)
Общие нарушения/реакции в месте введения			
Ухудшение общего состояния здоровья	1 (3) 1 (3)	7 (9) 2 (3)	8 (8) 3 (3)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	1 (3)	5 (6)	10 (10)
Нарушения со стороны органа зрения	1 (3)	3 (4)	9 (9)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	4 (12) 2 (6)	3 (4) 1 (1)	3 (3) 2 (2)
Нарушения метаболизма и питания	1 (3)	3 (4)	2 (2)
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	2 (6)	4 (5)	0
Нарушения со стороны нервной системы	0	5 (6)	1 (1)

Таблица 16. Нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщали $\geq 10\%$ пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день при непрерывном введении

	Непрерывное введение 8 мг эрдафитиниба (n=99)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Гиперфосфатемия	72 (73)	49 (50)	21 (21)	2 (2)
Стоматит	54 (55)	19 (19)	26 (26)	9 (9)
Сухость во рту	43 (43)	32 (32)	11 (11)	0
Диарея	37 (37)	21 (21)	12 (12)	4 (4)
Дисгевзия	35 (35)	22 (22)	12 (12)	1 (1)
Сухость кожи	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
Алопеция	27 (27)	21 (21)	6 (6)	0
Снижение аппетита	25 (25)	11 (11)	14 (14)	0
Ладонно-подошвенный синдром	22 (22)	5 (5)	12 (12)	5 (5)
Усталость	21 (21)	8 (8)	11 (11)	2 (2)
Сухость глаз	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
Дистрофия ногтей	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
Онихолизис	16 (16)	4 (4)	10 (10)	2 (2)
Нечеткость зрения	16 (16)	10 (10)	6 (6)	0
Паронихия	14 (14)	1 (1)	10 (10)	3 (3)
Астения	13 (13)	2 (2)	9 (9)	2 (2)
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	12 (12)	9 (9)	2 (2)	1 (1)
Повышенное слезотечение	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
Изменение цвета ногтей	11 (11)	8 (8)	3 (3)	0
Снижение веса	10 (10)	5 (5)	5 (5)	0

Таблица 17. Нежелательные явления, связанные с лечением, о которых сообщали $\geq 10\%$ пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 10 мг в день при введении с интервалами и 6 мг в день при непрерывном введении

	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)				Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень ≥ 3	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень ≥ 3
Гиперфосфатемия	15 (46)	14 (42)	1 (3)	0	49 (63)	41 (53)	8 (10)	0
Стоматит	16 (49)	9 (27)	6 (18)	1 (3)	33 (42)	13 (17)	13 (17)	7 (9)
Сухость во рту	14 (42)	13 (39)	1 (3)	0	31 (40)	23 (30)	6 (8)	2 (3)
Диарея	13 (39)	7 (21)	5 (15)	1 (3)	29 (37)	16 (21)	13 (17)	0
Дисгевзия	10 (30)	7 (21)	3 (9)	0	10 (13)	6 (8)	4 (5)	0
Сухость кожи	8 (24)	7 (21)	1 (3)	0	16 (21)	8 (10)	8 (10)	0
Снижение	6 (18)	2 (6)	4 (12)	0	18 (23)	7 (9)	9 (12)	2 (3)

	Введение с интервалом 10 мг, схема 1 (n=33)				Непрерывное введение 6 мг, схема 2 (n=78)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3	Любая степен ь	Степе нь 1	Степе нь 2	Степе нь ≥ 3
аппетита								
Онихолизис	6 (18)	2 (6)	3 (9)	1 (3)	13 (17)	2 (3)	6 (8)	5 (6)
Ладонно- подошвенный синдром	2 (6)	0	2 (6)	0	12 (15)	4 (5)	8 (10)	0
Усталость	4 (12)	2 (6)	2 (6)	0	12 (15)	5 (6)	6 (8)	1 (1)
Повышенное слезотечение	4 (12)	4 (12)	0	0	12 (15)	9 (12)	3 (4)	0
Тошнота	5 (15)	3 (9)	2 (6)	0	6 (8)	4 (5)	2 (3)	0
Нечеткость зрения	5 (15)	4 (12)	1 (3)	0	5 (6)	3 (4)	1 (1)	1 (1)
Астения	6 (18)	2 (6)	2 (6)	2 (6)	11 (14)	3 (4)	4 (5)	4 (5)
Паронихия	2 (6)	0	2 (6)	0	11 (14)	1 (1)	10 (13)	0
Конъюнктивит	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	2 (3)	2 (3)	0	0
Алопеция	3 (9)	1 (3)	2 (6)	0	8 (10)	8 (10)	0	0
Изменение цвета ногтей	1 (3)	0	1 (3)	0	8 (10)	6 (8)	2 (3)	0
Онихомадезис	1 (3)	1 (3)	0	0	8 (10)	2 (3)	6 (8)	0
Отслойка сетчатки	2 (6)	1 (3)	1 (3)	0	8 (10)	5 (6)	3 (4)	0

Таблица 18. Нежелательные явления, связанные с лечением, представляющие особый интерес или клиническую важность, среди пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день при непрерывном введении (схема 3).

	Непрерывное введение 8 мг эрдафитиниба (n=99)	
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степень	Степень ≥ 3
Гиперфосфатемия	72 (73)	2 (2)
Явления со стороны кожи	48 (49)	6 (6)
Сухость кожи	32 (32)	0 (0)
Ладонно-подошвенный синдром	22 (22)	5 (5)
Явления со стороны ногтей	51 (52)	14 (14)
Онихолизис	16 (16)	2 (2)
Паронихия	14 (14)	3 (3)

Дистрофия ногтей	16 (16)	6 (6)
Центральная серозная ретинопатия*		
Явления со стороны органа зрения, отличные от центральной серозной ретинопатии†	21 (21)	3 (3)
	51 (52)	5 (5)
Явления, связанные с аритмией	0	0

* Центральная серозная ретинопатия представляла собой представляющее интерес нежелательное явление, обозначенное групповым термином, включающим следующие отдельные предпочтительные термины: отслойка сетчатки, отслойка стекловидного тела, отек сетчатки, ретинопатия, хориоретинопатия, отслойка пигментного эпителия сетчатки и отслойка макулярного пигментного эпителия сетчатки.

† Наиболее распространенные явления со стороны органа зрения, кроме центральной серозной ретинопатии, включали сухость глаз (19%), нечеткость зрения (16%), повышенное слезотечение (11%) и конъюнктивит (9%).

Таблица 19. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения по любой причине, о которых сообщали > 15% пациентов, или степени ≥ 3 у более чем 1 пациента, подвергавшегося лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг при непрерывном введении (схема 3).

	Непрерывное введение 8 мг, выбранная схема 3 (n=99)			
Пациенты с нежелательными явлениями - нет. (%)	Любая степень	Степень 1	Степень 2	Степень $\geq$ 3
Гиперфосфатемия	76 (77)	53 (54)	21 (21)	2 (2)
Стоматит	57 (58)	21 (21)	26 (26)	10 (10)
Сухость во рту	45 (46)	34 (34)	11 (11)	0
Диарея	50 (51)	31 (31)	15 (15)	4 (4)
Снижение аппетита	38 (38)	18 (18)	20 (20)	0
Дисгевзия	37 (37)	23 (23)	13 (13)	1 (1)
Усталость	32 (32)	12 (12)	18 (18)	2 (2)
Сухость кожи	32 (32)	24 (24)	8 (8)	0
Алопеция	29 (29)	23 (23)	6 (6)	0
Запор	28 (28)	19 (19)	8 (8)	1 (1)
Ладонно-подошвенный синдром	23 (23)	6 (6)	12 (12)	5 (5)
Анемия	20 (20)	9 (9)	7 (7)	4 (4)
Астения	20 (20)	2 (2)	11 (11)	7 (7)
Тошнота	20 (20)	13 (13)	6 (6)	1 (1)
Сухость глаз	19 (19)	14 (14)	4 (4)	1 (1)
Боль в животе	8 (8)	5 (5)	2 (2)	1 (1)

Онихолизис	18 (18)	6 (6)	10 (10)	2 (2)
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	17 (17)	13 (13)	2 (2)	2 (2)
Паронихия	17 (17)	3 (3)	11 (11)	3 (3)
Нечеткость зрения	17 (17)	10 (10)	7 (7)	0
Дистрофия ногтей	16 (16)	5 (5)	5 (5)	6 (6)
Инфекция мочевыводящих путей	16 (16)	0	11 (11)	5 (5)

Нежелательные явления, связанные с лечением, которые считались представляющими особый интерес/клиническую важность, представляли собой гиперфосфатемию, эффекты в отношении кожи, эффекты в отношении ногтей и нарушения со стороны органа зрения, включая центральную серозную ретинопатию (CSR) и другие явления со стороны органа зрения, отличные от CSR (таблица 18). Сообщалось о гиперфосфатемии, связанной с лечением, и эффектах в отношении кожи и в отношении ногтей у 73%, 49% и 52% соответственно, пациентами, подвергавшимися лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день при непрерывном введении. Большинство явлений характеризовались степенью от легкой до умеренной. В этой группе наиболее распространенными эффектами в отношении кожи, связанными с лечением, были сухость кожи (32%) и ладонно-подошвенный синдром (22%), и наиболее распространенными эффектами в отношении ногтей, связанными с лечением, были дистрофия ногтей и онихолизис у 16% пациентов в обоих случаях. В целом, 63% пациентов, подвергавшихся лечению эрдафитинибом в дозе 8 мг в день при непрерывном введении, и 54% пациентов в целом испытывали некоторый тип нарушения со стороны органа зрения, независимо от того, считалось ли оно связанным с лечением или нет. Среди пациентов с нарушениями со стороны органа зрения (n=62) большинство (n=52, 84%) испытывали явления степени 1 или 2. Двадцать один пациент (21%), который получал эрдафитиниб в дозе 8 мг в день при непрерывном введении, характеризовался CSR, связанной с лечением, предпочтительно определяемой термином, который включает хориоретинопатию, отслойку сетчатки и отслойку пигментного эпителия сетчатки; только три из этих пациентов (3%) характеризовались явлениями ≥ 3 степени. Большинство пациентов с явлениями CSR могли продолжать лечение после контроля посредством временного прекращения введения дозы или снижения дозы. CSR привела к прекращению лечения у трех пациентов; ни у одного пациента не было окклюзии вены или артерии сетчатки.

Контроль нежелательных явлений

Гиперфосфатемию, наиболее распространенное нежелательное явление, связанное с лечением (таблицы 16, 14, 16), контролировали посредством временного прекращения введения дозы (23%), снижения дозы (9%) и лечения с помощью фосфат-связывающих веществ, если это оправдано с медицинской точки зрения. Повышение уровня фосфатов обычно достигало пика через 6 недель после начала введения эрдафитиниба и нормализовалось к циклу 5. Один пациент прекратил лечение по причине гиперфосфатемии 1 степени. Сухость кожи контролировали с помощью дополнительных мазей для местного

применения, таких как кремы на основе лактата аммония, салициловой кислоты или оксида цинка. • Эффекты в отношении ногтей контролировали с помощью средства для укрепления ногтей для местного применения и в тяжелых случаях применяли антибиотики или нитрат серебра.

Обсуждение

Это исследование соответствует его первичной цели с 40% подтвержденной ORR после лечения эрдафитинибом в дозе 8 мг в день при непрерывном введении с демонстрацией противоопухолевой активности у пациентов с местнораспространенной и неоперабельной/метастатической уротелиальной карциномой, которые характеризуются определенными генетическими изменениями FGFR, по сравнению с доступными в настоящее время вариантами лечения. Ответы на эрдафитиниб были быстрыми и независимыми от числа предшествующих линий и типов терапии, наличия висцеральных метастазов или расположения опухоли.

Важно, что медианная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составляли 5,5 месяца (фиг. 5A) и 13,8 месяца (фиг. 5B) соответственно, в том числе у пациентов с висцеральными метастазами и плохой функцией почек, которые характеризовались прогрессированием во время или после прохождения множества линий терапии. Как разрешено протоколом, 13 пациентов продолжали лечение после прогрессирования, которое представляло собой ограниченное прогрессирование в целевом очаге поражения или появление малого нового очага поражения, пока пациента оценивали в отношении текущей клинической пользы. Профиль безопасности допускал непрерывное введение дозы 8 мг в день с повышением дозы до 9 мг в день на основании уровней фосфатов в сыворотке крови. Повышение дозы не повышало тяжесть нежелательных явлений, поскольку проценты явлений ≥ 3 степени были подобными в обеих группах. О гиперфосфатемии, известном классовом эффекте ингибиторов FGFR, сообщалось в 77% случаев (схема 3), и она была обычно контролируемой и обратимой. Явления со стороны органа зрения, такие как центральная серозная ретинопатия, являются известными классовыми эффектами ингибиторов пути митоген-активируемой протеинкиназы. Хотя нежелательные явления со стороны органа зрения были распространенными при лечении эрдафитинибом, большинство из них характеризовались степенью от легкой до умеренной и разрешались посредством временного прекращения введения дозы или снижения дозы.

Пациенты с мутациями или слияниями с участием FGFR могут с меньшей вероятностью отвечать на иммунотерапию. В исследовании, проведенном авторами настоящего изобретения, только 1 из 22 (5%) пациентов ответил на предшествующую иммунотерапию, и 59% этих пациентов ответили на эрдафитиниб после неэффективности иммунотерапии. Это наблюдение также отмечено в исследовании рогафатиниба, в котором девять из 10 пациентов (90%) характеризовались прогрессированием заболевания с предшествующей иммунотерапией, и 30% ответили на рогафатиниб.

Эти результаты указывают на то, что ингибитор пан-FGFR эрдафитиниб характеризовался заметной пользой у пациентов с уротелиальной карциномой поздней

стадии с изменениями *FGFR*.

ПРИМЕР 2. Фармакодинамика и фармакокинетика

Фармакодинамика

Кардиоэлектрофизиология

На основании оценки интервала QTc в открытом исследовании с повышением дозы и расширением группы пациентов, получающих установленную дозу, у 187 пациентов с раком эрдафитиниб не характеризовался значительным эффектом (т. е. > 20 мс) в отношении интервала QTc.

Фосфат в сыворотке крови

Эрдафитиниб повышал уровень фосфатов в сыворотке крови как следствие подавления FGFR. Дозу эрдафитиниба следует повысить до максимальной рекомендуемой дозы для достижения целевых уровней фосфатов в сыворотке крови, составляющих 5,5-7,0 мг/дл, в начальных циклах с непрерывным введением дозы каждый день.

В клинических испытаниях эрдафитиниба запрещалось применение лекарственных средств, которые могут повысить уровни фосфатов в сыворотке крови, таких как добавки фосфата калия, добавки витамина D, антациды, фосфатсодержащие клизмы или слабительные и лекарственные препараты, известные как содержащие фосфат в качестве вспомогательного вещества, если не существует альтернатив. Для контроля повышения уровня фосфатов было разрешено применение фосфат-связывающих веществ. Избегайте одновременного применения со средствами, которые способны изменять уровни фосфатов в сыворотке крови, перед периодом повышения начальной дозы на основании уровней фосфатов в сыворотке крови.

Фармакокинетика

После введения 8 мг один раз в день средняя (коэффициент вариации [CV%]) равновесная максимальная наблюдаемая концентрация эрдафитиниба в плазме крови (C_{max}), площадь под кривой (AUC_{tau}) и минимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (C_{min}) составляли 1399 нг/мл (51%), 29268 нг ч/мл (60%) и 936 нг/мл (65%) соответственно.

После однократного или повторного введения дозы один раз в день воздействие эрдафитиниба (максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови [C_{max}] и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени [AUC]) повышалось пропорционально диапазону доз от 0,5 до 12 мг (от 0,06 до 1,3 раз от максимальной одобренной рекомендуемой дозы). Равновесное состояние достигалось через 2 недели после введения дозы один раз в день, и средний коэффициент накопления был 4-кратным.

Всасывание

Медианное значение времени для достижения пиковой концентрации в плазме крови (t_{max}) составляло 2,5 часа (диапазон: от 2 до 6 часов).

Влияние пищи

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики эрдафитиниба после потребления пищи с высоким содержанием жиров и высококалорийной пищи (от 800

калорий до 1000 калорий с примерно 50% общей калорийности пищи, приходящейся на жир) у здоровых субъектов.

Распределение

Средний кажущийся объем распределения эрдафитиниба у пациентов составлял 29 л.

Связывание эрдафитиниба с белками у пациентов составляло 99,8%, преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином.

Элиминация

Средний общий кажущийся клиренс (CL/F) эрдафитиниба у пациентов составлял 0,362 л/ч.

Средний эффективный период полужизни эрдафитиниба у пациентов составлял 59 часов.

Метаболизм

Эрдафитиниб преимущественно метаболизируется с помощью CYP2C9 и CYP3A4. Вклад CYP2C9 и CYP3A4 в общий клиренс эрдафитиниба оценивается в 39% и 20% соответственно. Неизмененный эрдафитиниб был основным фрагментом, связанным с лекарственным средством в плазме крови, циркулирующие метаболиты отсутствовали.

Выведение

После перорального введения однократной дозы меченного радиоактивным изотопом эрдафитиниба примерно 69% дозы выделялось с фекалиями (19% в неизменном виде) и 19% с мочой (13% в неизменном виде).

Особые группы

Не наблюдалось клинически значимых тенденций фармакокинетики эрдафитиниба на основании возраста (21-88 лет), пола, расы, веса тела (36-132 кг), легкого (eGFR [рассчитанная скорость клубочковой фильтрации с применением уравнения модификации диеты при заболевании почек] от 60 до 89 мл/мин/1,73 м²) или умеренного (eGFR 30-59 мл/мин/1,73 м²) нарушения функции почек или легкого нарушения функции печени (общий уровень билирубина $\leq$ ULN, и AST $>$ ULN, или общий уровень билирубина $>$ 1,0-1,5 x ULN и любой уровень AST).

Фармакокинетика эрдафитиниба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, нарушением функции почек, требующим диализа, умеренным или тяжелым нарушением функции печени является неизвестной.

Примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приведены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предполагаемые специалистами в данной области, должны быть включены в сущность и сферу действия настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения уротелиальной карциномы у пациента, включающий:

(а) оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где

(i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2;

(ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

(v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и

(b) лечение пациента с помощью ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

2. Способ лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, включающий введение ингибитора FGFR пациенту, где

(а) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2;

(b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

(e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR до введения ингибитора FGFR.

4. Способ по п. 1 или п. 2, где два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2.

5. Способ по п. 4, где два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR2-BICC1 и FGFR2-CASP7.

6. Способ по п. 1 или п. 2, где одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

7. Способ по п. 6, где два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR2-CASP7 и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR2-CASP7 и FGFR3-TACC3 V3.

8. Способ по п. 1 или п. 2, где два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3.

9. Способ по п. 8, где два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C; FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C или FGFR3 S249C и FGFR3 Y373C.

10. Способ по п. 1 или п. 2, где одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2.

11. Способ по п. 10, где два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C/FGFR2-BICC1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3_TACC3 V3.

12. Способ по п. 1 или п. 2, где одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

13. Способ по п. 12, где два или более генетических изменений FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 S249C и FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 S249C, FGFR3 Y373C, FGFR2-CASP7, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-TACC3 V1 и FGFR3-TACC3 V3.

14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

15. Способ по п. 1 или п. 3, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

17. Способ по п. 16, где эрдафитиниб вводят ежедневно.

18. Способ по п. 16 или п. 17, где эрдафитиниб вводят перорально.

19. Способ по любому из пп. 16-18, где эрдафитиниб вводят перорально по графику

непрерывного ежедневного введения доз.

20. Способ по любому из пп. 16-19, где эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день.

21. Способ по п. 20, где дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 14-21 день после начала лечения, если:

(а) пациент характеризуется уровнем фосфатов (PO_4) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл через 14-21 день после начала лечения; и

(b) введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нарушению со стороны глаз; или

(с) введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нежелательной реакции степени 2 или выше.

22. Способ по любому из пп. 16-21, где эрдафитиниб представлен в твердой лекарственной форме.

23. Способ по п. 22, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

24. Ингибитор FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы, при этом указанное лечение включает

(а) оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где

(i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2;

(ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

(v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и

(b) введение пациенту ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

25. Ингибитор FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, при этом указанное лечение включает введение ингибитора FGFR пациенту, где

(а) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2;

(b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере

двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(с) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

(е) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

26. Ингибитор FGFR для применения по п. 24 или п. 25, где по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C или FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C.

27. Ингибитор FGFR для применения по п. 24 или п. 25, где по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR2-BICC1; FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1.

28. Применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы, при этом указанное лечение включает

(а) оценивание биологического образца от пациента в отношении наличия по меньшей мере двух генетических изменений FGFR, где

(i) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияния с участием FGFR2;

(ii) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(iii) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(iv) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

(v) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3; и

(b) введение пациенту ингибитора FGFR, если по меньшей мере два генетических изменения FGFR присутствуют в образце.

29. Применение ингибитора FGFR в изготовлении лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, имеющего по меньшей мере два генетических изменения FGFR, при этом указанное лечение включает введение ингибитора FGFR пациенту, где

(а) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR

представляют собой слияния с участием FGFR2;

(b) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3;

(c) два или более из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутации FGFR3;

(d) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR2; или

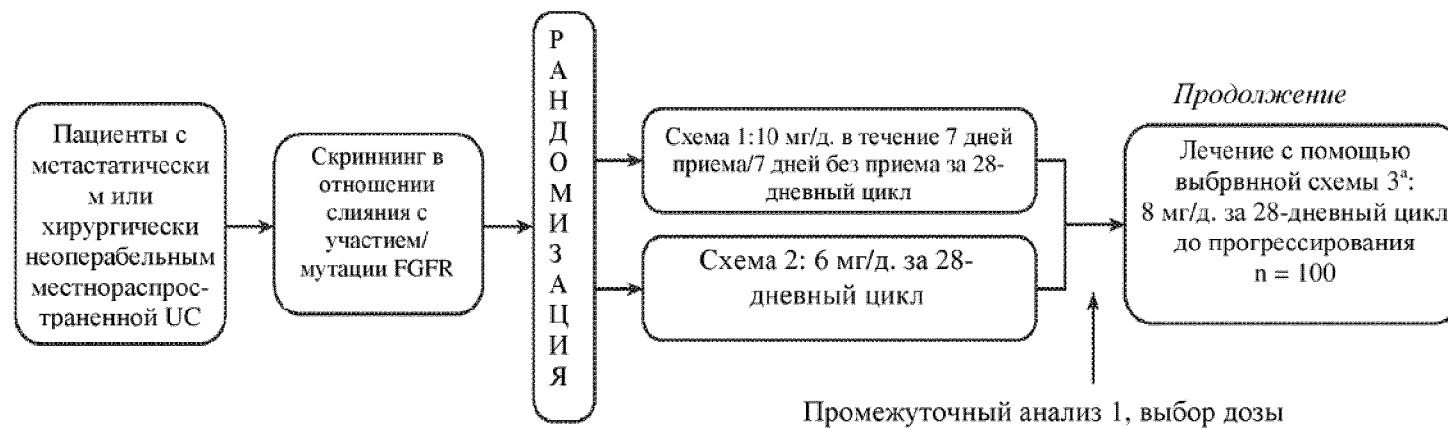
(e) одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой мутацию FGFR3, и одно или несколько из по меньшей мере двух генетических изменений FGFR представляют собой слияние с участием FGFR3.

30. Применение ингибитора FGFR по п. 28 или п. 29, где по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR3 S249C или FGFR3 R248C и FGFR3 Y373C.

31. Применение ингибитора FGFR по п. 28 или п. 29 где по меньшей мере два генетических изменения FGFR предусматривают FGFR3 G370C и FGFR2-BICC1; FGFR3 G370C и FGFR3-TACC3 V1; FGFR3 R248C и FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3 R248C, FGFR3 S249 и FGFR3-TACC3 V1.

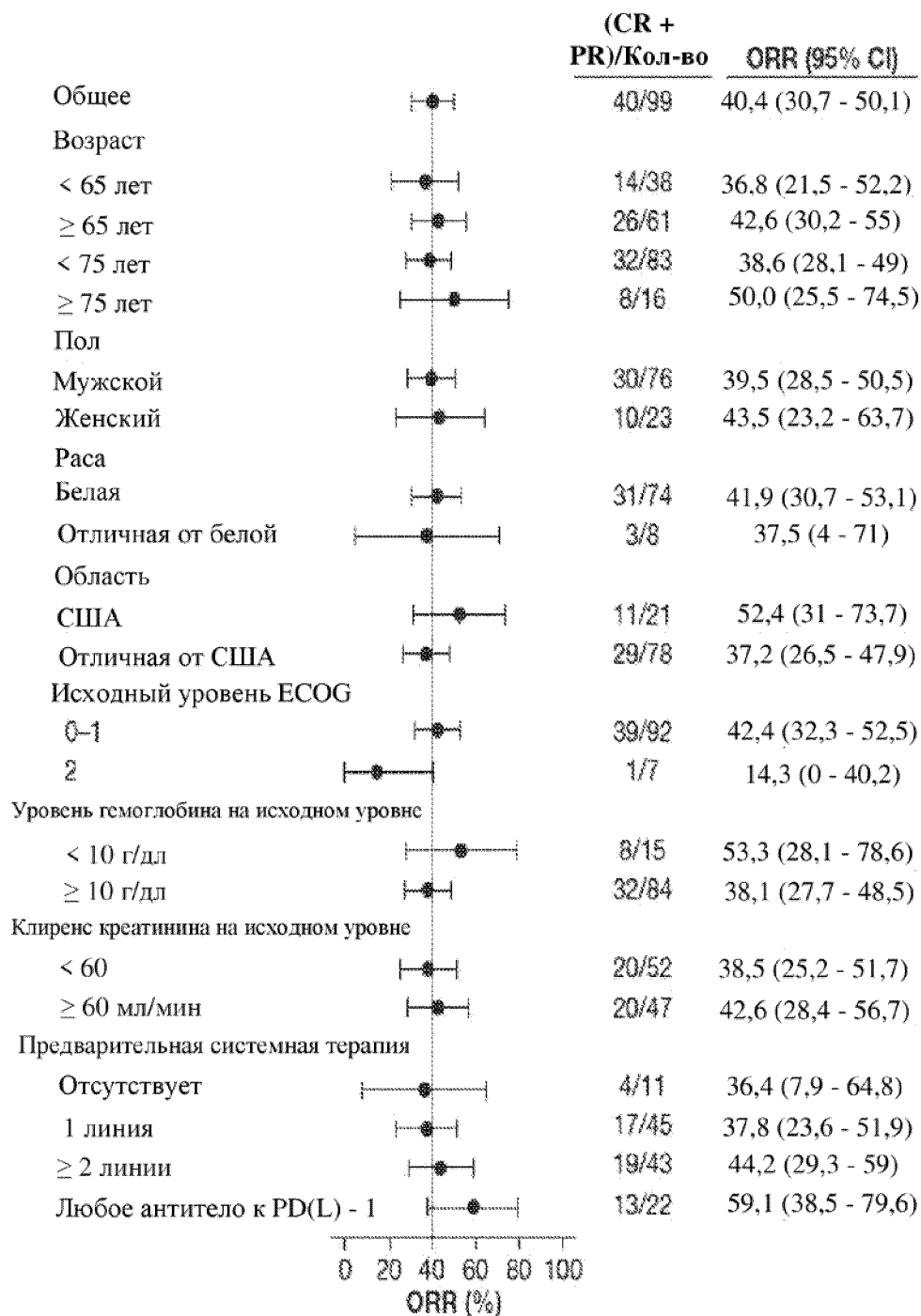
По доверенности

ФИГ. 1

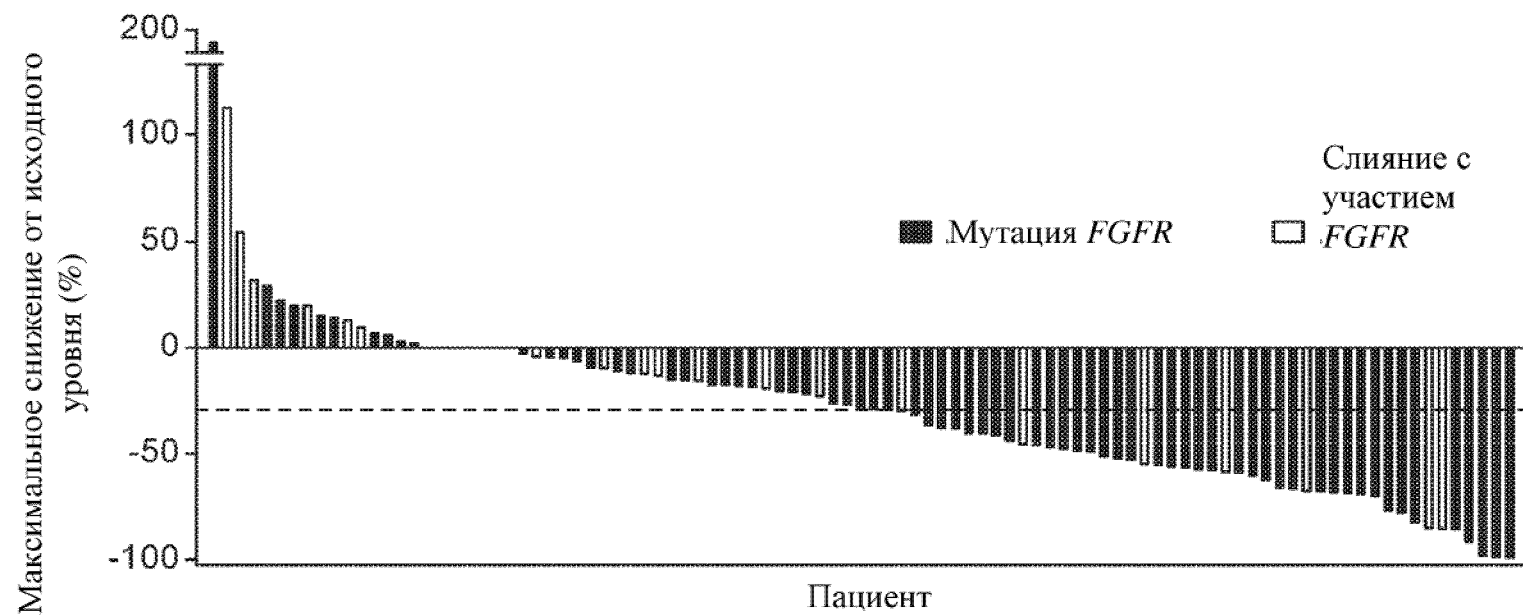


^аДля пациентов в выбранной схеме дополнительно повышали до 9 мг/д., если у них уровень фосфатов в крови не достигал 5,5 мг/дл до 14 дня, и если у них не было TRAE.

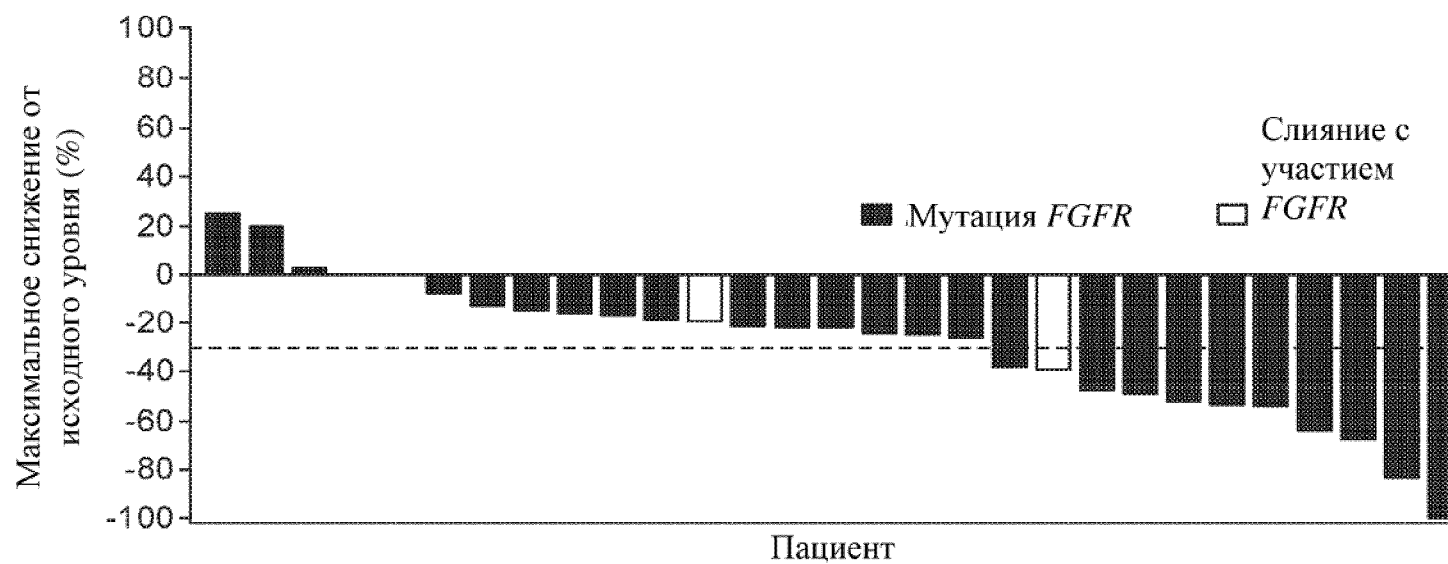
ФИГ. 2



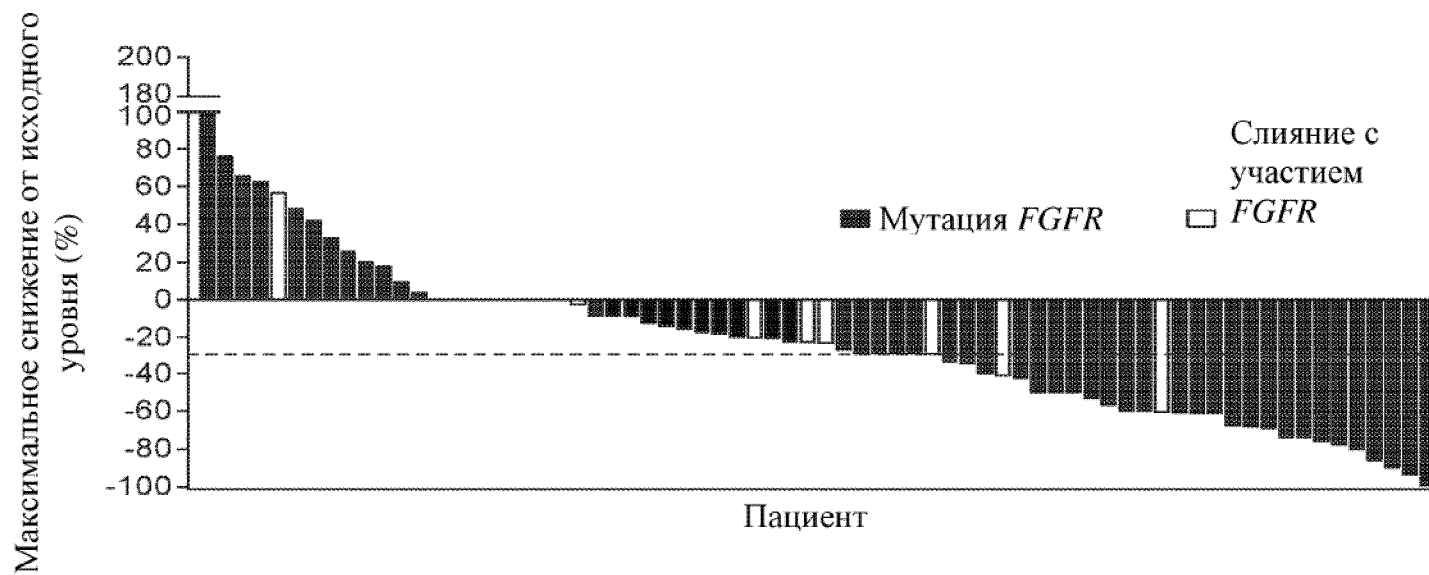
ФИГ. 3А



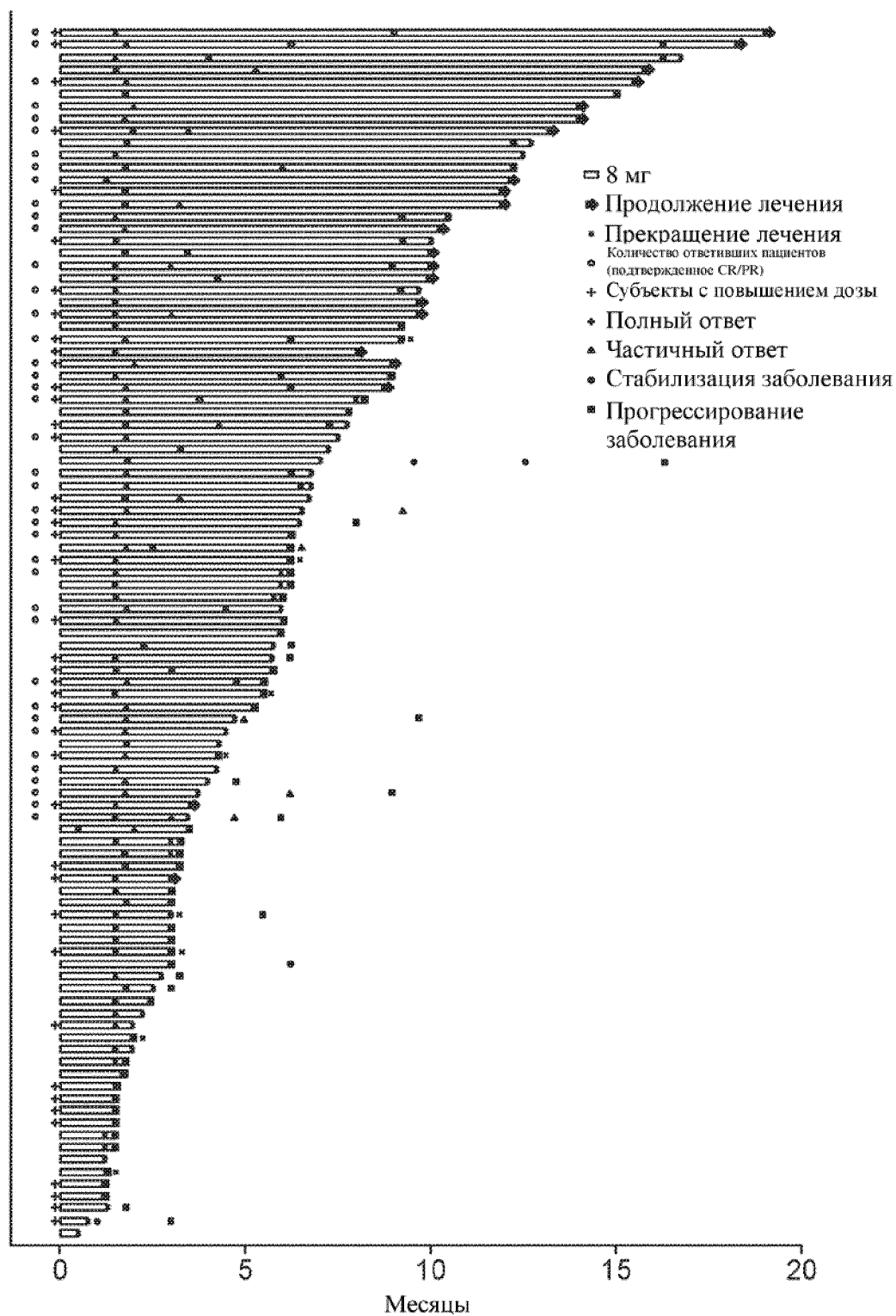
ФИГ. 3В



ФИГ. 3С



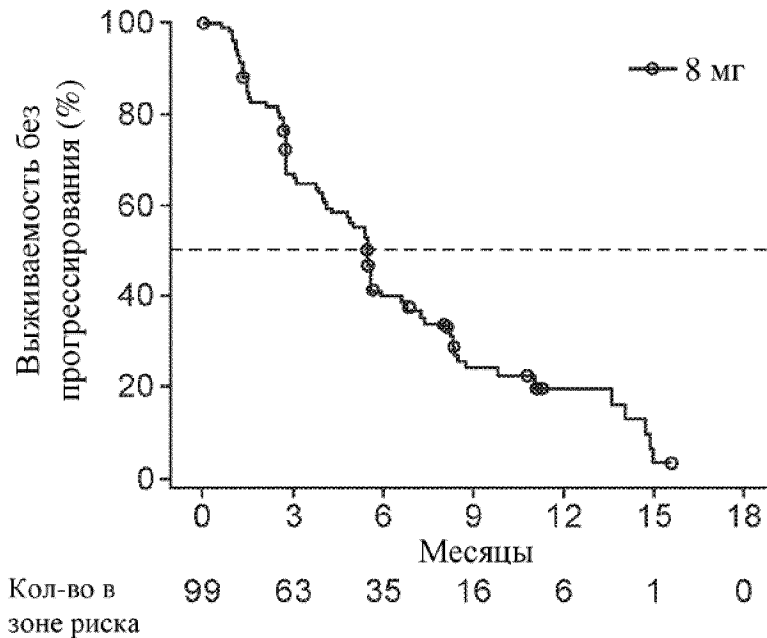
ФИГ. 4



ФИГ. 5А

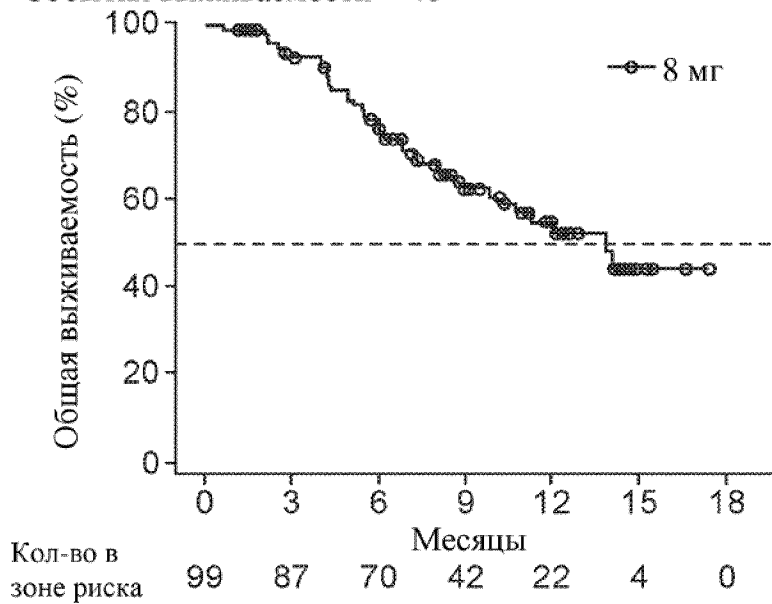
Медианное значение PFS = 5,5 месяца (95% CI, 4,2 - 6,0)

События прогрессирования/смерти = 77

**ФИГ. 5В**

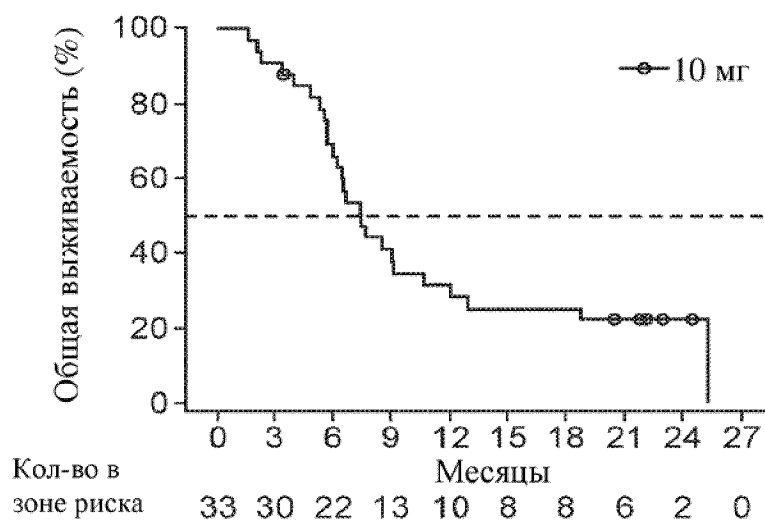
Медианное значение OS = 13,8 месяца (95% CI, от 9,8 до не установленного)

События выживаемости = 40



ФИГ. 6А

Медианное значение OS = 7,5 месяца (95% CI, 6,0 - 10,7)

**ФИГ. 6В**

Медианное значение OS = 8,6 месяца (95% CI, 6,5 - 9,7)

