

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202193346** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.03.16**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.05.29**

(51) Int. Cl. **C12Q 1/6886** (2018.01)  
**C12Q 1/6883** (2018.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

(31) **62/855,277; 62/906,194**

(32) **2019.05.31; 2019.09.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/035140**

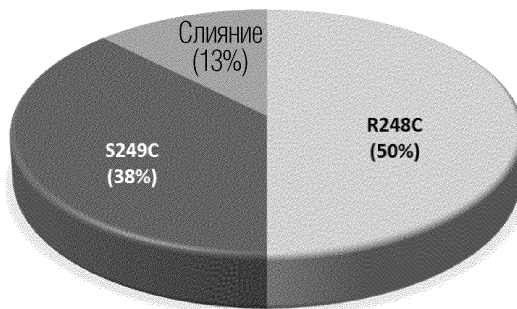
(87) **WO 2020/243442 2020.12.03**

(71) Заявитель:  
**КВЕД ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Паникуччи Риккардо, Арэнджио  
Сьюзан, Берман Крейг, Монтэйт  
Майкл, Сойфер Харрис, Ли Ганг,  
Дамбковски Карл, Мулрини Дэниел  
(US)**

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

(57) В рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента путем введения пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. Также в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря путем введения пациенту инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.



**A1**

**202193346**

**202193346**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572285EA/022

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

**[0001]** Для настоящей заявки испрашивается преимущество и приоритет по патентной заявке США № 62/855277, поданной 31 мая 2019 года, и патентной заявке США № 62/906194, поданной 26 сентября 2019 года, которые включены в настоящее описание посредством ссылок в полном объеме.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

**[0002]** Согласно оценкам, в 2018 году, у 150350 новых пациентов могла быть диагностирована злокачественная опухоль мочевыделительной системы: 81190 случаев в мочевом пузыре; 65340 случаев в почках и почечных лоханках; и 3820 в уретре и других органах мочевыделительной системы. За исключением неуротелиального рака почки, приблизительно 5-10% всех уротелиальных карцином представляют собой уротелиальные карциномы верхних мочевыводящих путей (UTUC). Встречаемость UTUC у мужчин является в 2-3 раза более высокой, чем у женщин (Siegel et al., 2018; Roupret et al., 2015).

**[0003]** В противоположность инвазивному раку мочевого пузыря (UCB), UTUC имеет более агрессивное клиническое течение. На момент постановки диагноза 60% пациентов с UTUC имеют инвазивную злокачественную опухоль по сравнению с 15%-25% пациентов с UCB (Roupret et al., 2015; Margulis et al., 2009). Тридцать шесть процентов имеют регионарное заболевание и 9% имеют заболевание с отдаленными метастазами (Raman et al., 2010). Крупный ретроспективный обзор 1363 пациентов с UTUC, которым проводили радикальную нефроуретерэктомию (RNU) в 12 центрах, продемонстрировал, что 28% от общей выборки имели рецидив после RNU (Margulis et al., 2009).

**[0004]** Для уменьшения осложнений и смертности у пациентов с UTUC необходимо неoadъювантное или адъювантное лечение. Исследование POUT, большое рандомизированное испытание UTUC обосновывает применение стандартной адъювантной химиотерапии на основе цисплатина (Birtle et al., 2020). Поскольку у многих пациентов с UTUC остается только одна почка после RNU, и они часто имеют другие значительные сопутствующие состояния, терапия цисплатином не является хорошо переносимой (NCCN Guidelines Version 3, 2018). Почечная функция до и после RNU значительно ограничивает количество пациентов с UTUC, для которых является пригодной неoadъювантная или адъювантная терапия на основе платины. Таким образом, для лечения UTUC требуется таргетная терапия (Lane et al., 2010).

**[0005]** Несмотря на продемонстрированную пользу для выживания неoadъювантного лечения инвазивного UCB, маловероятно, что многие пациенты с инвазивным UCB будут получать (нео)адъювантную химиотерапию на основе цисплатина, частично вследствие недопустимости лечения цисплатином (Porter et al., 2011). Кроме того, остаточная болезнь после неoadъювантной терапии ассоциирована с плохим прогнозом

(Grossman et al., 2003). Таким образом, остается неудовлетворенная потребность для значительной части пациентов с инвазивным УСВ, для которых является непригодной или которые отказываются от адъювантной химиотерапии на основе цисплатина или которые имеют остаточное заболевание после неoadъювантной терапии.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0006]** В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

**[0007]** В определенных вариантах осуществления для пациента является непригодным лечение посредством химиотерапии на основе цисплатина. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее проводилась химиотерапия на основе цисплатина, но он имеет остаточную карциному.

**[0008]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли происходит после нефроуретерэктомии или дистальной уретерэктомии.

**[0009]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту имеет более высокую эффективность при лечении уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей по сравнению с лечением уротелиальной карциномы мочевого пузыря путем введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0010]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальную карциному мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальную карциному мочевого пузыря.

**[0011]** В определенных вариантах осуществления для пациент не является пригодным для лечения химиотерапией на основе цисплатина. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее проводили химиотерапию на основе цисплатина, но он

имеет остаточную карциному.

**[0012]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки.

**[0013]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг. В некоторых вариантах осуществления в качестве единичной дозы предоставляют приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0014]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является гистологически или цитологически подтвержденной.

**[0015]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3, перестройку FGFR3 или слияние гена FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q, и их комбинаций.

**[0016]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0017]** В определенных вариантах осуществления предшествующее проведение другой терапии представляет собой терапию мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления предшествующее проведение другой терапии представляет собой введение иммунотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления предшествующее введение иммунотерапевтического средства представляет собой режим, включающий бациллу Кальметта-Герена.

**[0018]** В определенных вариантах осуществления мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3. В определенных вариантах осуществления мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 K650E, FGFR3 S249C, FGFR3 R248C, FGFR3 Y375C, FGFR3 G372C, FGFR3 S373C, FGFR3 A393E, FGFR3 A371A, FGFR3 I378C, FGFR3 L379L, FGFR3 G382R и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мышечно-

неинвазивный рак мочевого пузыря имеет слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с TACC3 в качестве партнера.

**[0019]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки.

**[0020]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели.

**[0021]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг. В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

**[0022]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту перорально.

**[0023]** В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту посредством локального введения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту внутриопухолевым путем. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту внутрь мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют посредством установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в мочевой пузырь пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в уретру пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в почечную лоханку пациента.

**[0024]** В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой двухпросветную силиконовую трубку, содержащую сверхэластичную проволочную форму. В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой гель.

**[0025]** В определенных вариантах осуществления предусматривается способ,

дополнительно включающий введение эффективного количества второго терапевтического средства пациенту. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту посредством локального введения. В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту внутрь мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой гемцитабин или его фармацевтически приемлемую соль.

**[0026]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0027]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3.

**[0028]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способ включает: (i) получение образца от пациента; (ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3, перестройки гена FGFR3 или слияния гена FGFR3; и (iii) введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0029]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q и их комбинаций.

**[0030]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой низкоккачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой высококачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

**[0031]** В определенных вариантах осуществления для пациента не является пригодным лечение посредством неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина.

**[0032]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки.

**[0033]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в течение двух последовательных курсов из 28 суток.

**[0034]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг. В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

**[0035]** В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение у пациента нефроуретерэктомии или уретерэктомии в пределах 8 недель от начала неoadъювантной терапии.

**[0036]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие: тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3, где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0037]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие: тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3, где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента на лечение, и где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0038]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его

фармацевтически приемлемой соли, включающие: тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациентов (cf-ДНК), где детекция по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0039]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие: тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК), где детекция по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на ответ пациента на лечение, и где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

**[0040]** На фиг.1A представлена частота мутаций в FGFR3, выявленная в опухолевой ткани пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей.

**[0041]** На фиг.1B представлена частота мутаций в FGFR3, наблюдаемая в опухолевой ткани пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря.

**[0042]** На фиг.2 представлено наложение показателей выживаемости без прогрессирования для пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей и пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря, которых лечили инфигратинибом.

**[0043]** На фиг.3 представлено наложение показателей общей выживаемости у пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей и у пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря, которых лечили инфигратинибом.

**[0044]** На фиг.4 представлено сравнение частот вариантов в cf-ДНК пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей и пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря.

**[0045]** На фиг.5 представлена срединная вариантная аллельная частота для геномных изменений *FGFR3* в опухолевой ткани и cf-ДНК у пациентов с уротелиальной карциномой



верхних мочевыводящих путей и пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря.

**[0046]** На фиг.6 представлены онкоплоты геномных профилей cf-ДНК у пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей пациенты и у пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

**[0047]** Как в общем описано в настоящем описании, настоящее изобретение относится к способам лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, например, когда пациент имеет инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей. Также настоящее изобретение относится к способам лечения уротелиальной карциномы (например, инвазивная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей или уротелиальная карцинома мочевого пузыря) у пациента, нуждающегося в этом, например, когда пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

#### **Определения**

**[0048]** Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов и выражений.

**[0049]** Если не определено иным образом, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Сокращенные обозначения, используемые в настоящем описании, имеют их общепринятое значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, приведенные в настоящем описании, сконструированы в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

**[0050]** На протяжении описания, когда композиции и наборы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или когда процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предусматривается, что, кроме того, существуют композиции и наборы по настоящему изобретению, которые состоят по существу из или состоят из указанных компонентов, и что существуют процессы и способы в соответствии с настоящим изобретением, которые состоят по существу из или состоят из указанных стадий обработки.

**[0051]** В данной заявке, когда указано, что элемент или компонент включен в и/или выбран из перечня перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может представлять собой любой из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более из указанных элементов или компонентов.

**[0052]** Кроме того, следует понимать, что элементы и/или признаки композиции или способа, описанных в настоящем описании, можно комбинировать различным образом без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения, как выраженных явно, так и неявно подразумеваемых в настоящем описании. Например, когда приводится указание на конкретное соединение, это соединение может использоваться в различных вариантах

осуществления композиций по настоящему изобретению и/или в способах по настоящему изобретению, если из контекста не очевидно иное. Иными словами, в настоящей заявке варианты осуществления описаны и представлены так, чтобы обеспечить ясное и конкретное описание и представление заявки, однако подразумевается и будет понятно, что варианты осуществления можно различным образом комбинировать или разделять без отклонения от описанных в настоящем описании идей и настоящего изобретения(й). Например, будет понятно, что все признаки, описанные и представленные в настоящем описании, могут быть применимыми для всех аспекта(ов) изобретения, описанных и представленных в настоящем описании.

**[0053]** Форму единственного числа используют в настоящем описании для указания на один или несколько (т.е. по меньшей мере один) из грамматических объектов в форме единственного числа, если контекст явно не указывает на иное. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

**[0054]** Термин "и/или" используют в настоящем описании для указания либо на "и", либо на "или", если нет иных указаний.

**[0055]** Следует понимать, что выражение "по меньшей мере один из" включает индивидуально каждый из перечисленных объектов после этого выражения и различные комбинации двух или более из перечисленных объектов, если контекст и употребление явно не указывают на иное. Выражение "и/или" применительно к трем или более перечисленным объектам следует понимать как имеющее то же значение, если контекст явно не указывает на иное.

**[0056]** Использование терминов "включают", "включает", "включающий", "имеют", "имеет", "имеющий", "содержат", "содержит" или "содержащий", включая их грамматические эквиваленты, следует понимать в основном как открытое и не ограничивающее, например, не исключающее дополнительных не перечисленных элементов или стадий, если иное конкретно не указано или не понятно из контекста.

**[0057]** При использовании термина "приблизительно" с количественной величиной, настоящее изобретение также включает саму конкретную количественную величину, если конкретно не указано иное. Как используют в рамках изобретения, термин "приблизительно" относится к отклонению  $\pm 10\%$  относительно номинальной величины, если нет иных указаний или если иное не очевидно из контекста.

**[0058]** В различных местах настоящего описания переменные или параметры описываются группами или диапазонами. Конкретно предусматривается, что описание включает каждую индивидуальную субкомбинацию представителей таких групп и диапазонов. Например, конкретно предусматривается, что целое число в диапазоне от 0 до 40 раскрывает по отдельности 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и конкретно предусматривается, что целое число в диапазоне от 1 до 20 раскрывает по отдельности 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

**[0059]** Предусматривается, что использование любых и всех примеров или

иллюстративной формулировки в настоящем описании, например, "такой как" или "включая" только лучше иллюстрирует настоящее изобретение и не налагает ограничения на объем изобретения, если в формуле изобретения не заявлено иное. Никакую формулировку в описании не следует истолковывать как указывающую на то, что какой-либо не заявленный в формуле изобретения элемент является необходимым для применения настоящего изобретения на практике.

**[0060]** В общем, для композиций, для которых указан процент, процент указан по массе, если нет иных указаний. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, тогда определяющим является предшествующее определение переменной.

**[0061]** Как используют в рамках изобретения, "фармацевтическая композиция" или "фармацевтический состав" относится к комбинации активного вещества с носителем, инертным или активным, делающей композицию особенно пригодной для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

**[0062]** "Фармацевтически приемлемый" означает одобренный или заслуживающий одобрения регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от США, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у человека.

**[0063]** Как используют в рамках изобретения, "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой соли кислотной или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, инфигратиниб) и которая совместима с фармацевтическим введением.

**[0064]** Как известно специалистам в данной области, "соли" соединений могут происходить из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, виннокаменную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоту. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться для получения солей, пригодных в качестве промежуточных соединений для получения соединений, описанных в настоящем описании, и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

**[0065]** Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммиак и соединения формулы  $NW_4^+$ , где W представляет собой  $C_{1-4}$  алкил и т.п.

**[0066]** Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат,

фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоеат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, соединенные с подходящим катионом, таким как  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$  и  $\text{NW}_4^+$  (где W может представлять собой  $\text{C}_{1-4}$  алкильную группу) и т.п.

**[0067]** Для терапевтического применения предусматриваются соли соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, для получения или очистки фармацевтически приемлемого соединения.

**[0068]** Как используют в рамках изобретения, "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое способствует введению активного вещества и/или всасыванию у индивидуума и которое может быть включено в композиции по настоящему изобретению без возникновения значительного неблагоприятного токсикологического эффекта у пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, такие как фосфатно-солевой буфер, эмульсии (например, такие как эмульсии масло/вода или вода/масло), лактатный раствор Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, средства покрытия, подсластители, вкусовые добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители, и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и, если желательно, смешивать со вспомогательными веществами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не реагируют неблагоприятным образом с соединениями по изобретению. Для примеров эксципиентов см. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

**[0069]** Термин "AUC" относится к площади под кривой время/концентрация в плазме после введения фармацевтической композиции.  $\text{AUC}_{0-\infty}$  обозначает площадь под кривой концентрации в плазме против времени от 0 до бесконечности;  $\text{AUC}_{0-t}$  обозначает площадь под кривой концентрации в плазме против времени от момента времени 0 до момента времени t. Должно быть понятно, что величины AUC могут быть определены известными в данной области способами.

**[0070]** "Индивидуум", для которого предусматривается введение, включает, но не ограничивается ими, людей (т.е. мужского или женского пола любой возрастной группы, например, педиатрического индивидуума (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослого индивидуума (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или

пожилой взрослый)) и/или не являющееся человеком животное, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В определенных вариантах осуществления индивидуумом является человек. В определенных вариантах осуществления индивидуумом является не являющееся человеком животное.

**[0071]** Термин " $C_{\max}$ " относится к максимальной концентрации терапевтического средства (например, инфигратиниб) в крови (например, плазме) после введения фармацевтической композиции.

**[0072]** Термин " $t_{\max}$ " относится к времени в часах, когда достигается  $C_{\max}$  после введения фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство (например, инфигратиниб).

**[0073]** Как используют в рамках изобретения, "твердая дозированная форма" означает фармацевтическую дозу(ы) в твердой форме, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, порошки для разбавления, ингаляторы сухих порошков и жевательные формы.

**[0074]** Как используют в рамках изобретения, "введение" означает пероральное введение, введение в качестве суппозитория, местный контакт, внутривенное введение, парентеральное введение, внутрибрюшинное введение, внутримышечное введение, введение внутрь очага повреждения, интратекальное введение, внутричерепное введение, интраназальное введение или подкожное введение, или имплантацию индивидууму устройства с замедленным высвобождением, например, миниосмотического насоса. Введение проводят любым путем, включая парентеральный и трансмукозальный (например, буккальный, сублингвальный, палатальный, гингивальный, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, применение липосомальных составов, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т.д. Под "совместным введением" подразумевают, что композицию, описанную в настоящем описании, вводят одновременно, непосредственно до или непосредственно после проведения одного или нескольких способов терапии (например, средство против злокачественной опухоли, химиотерапевтическое средство или лечение нейродегенеративного заболевания). Инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить отдельно или можно вводить пациенту совместно. Под совместным введением подразумевают, что оно включает одновременное или последовательное введение соединения индивидуально или в комбинации (более одного соединения или средства). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации).

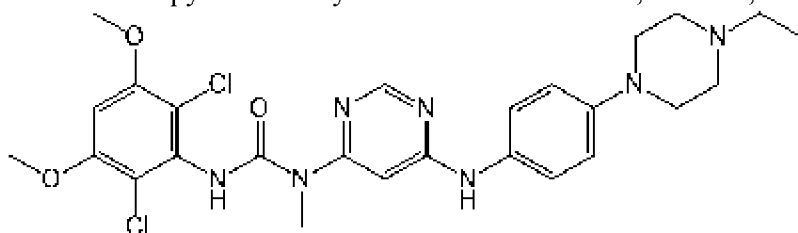
**[0075]** Термины "заболевание", "нарушение" и "состояние" используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

**[0076]** Как используют в рамках изобретения и если нет иных указаний, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" охватывают действие, которое происходит, когда индивидуум страдает от конкретного заболевания, нарушения или состояния, которое снижает тяжесть заболевания, нарушения или состояния, или замедляет прогрессирование заболевания, нарушения или состояния (например, "терапевтическое лечение").

**[0077]** Главным образом, "эффективное количество" соединения относится к количеству, достаточному для индукции желаемого биологического ответа, например, для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей или мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Как будет понятно специалисту в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемый биологический конечный результат, фармакокинетика соединения, подвергаемое лечению заболевание, способ введения и возраст, масса тела, состояние здоровья и самочувствие индивидуума.

### **Инфигратиниб**

**[0078]** Инфигратиниб, как изображено в формуле (I), является селективным и конкурирующим с АТФ общим ингибитором киназы рецептора фибробластного фактора роста (FGFR), также известным как 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-[4-(4-этил-1-пиперазин-1-ил)фениламино]-пиримидинил-4-ил}-1-метилмочевина. Инфигратиниб селективно ингибирует киназную активность FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.



(I).

**[0079]** Способ химического синтеза инфигратиниба (включая пример 1, описанный в настоящем описании), нескольких кристаллических и аморфных форм инфигратиниба (включая безводный кристаллический монофосфат, описанный в настоящем описании) и способы получения указанных форм (включая пример 2, описанный в настоящем описании) описаны в патенте США № 9067896, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

**[0080]** В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия. В определенных вариантах осуществления инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят до проведения у пациента нефроуретерэктомии, дистальной уретерэктомии или цистэктомии.

**[0081]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения

уротелиальной карциномы (например, инвазивная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей или уротелиальная карцинома мочевого пузыря) у пациента, нуждающегося в этом, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0082]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

**[0083]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0084]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба для лечения уротелиальной карциномы (например, инвазивная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей или уротелиальная карцинома мочевого пузыря) у пациента, нуждающегося в этом, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0085]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0086]** В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфат. Монофосфат инфигратиниба также может быть обозначен как BGJ398.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления монофосфат инфигратиниба представляет собой безводную кристаллическую монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая монофосфатная соль имеет порошковую рентгенодифрактограмму (XRPD), включающую характеристический пик, в значениях  $2\Theta$ , при приблизительно  $15,0^\circ$  или  $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгенодифрактограмма безводной кристаллической монофосфатной соли включает один или несколько характеристических пиков, в значениях  $2\Theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$ , приблизительно  $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$ , приблизительно  $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$  и приблизительно  $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах

осуществления порошковая рентгенодифрактограмма безводной кристаллической монофосфатной соли дополнительно включает один или несколько характеристических пиков, в значениях  $2\Theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $9,2^\circ$ , приблизительно  $9,6^\circ$ , приблизительно  $18,7^\circ$ , приблизительно  $20,0^\circ$ , приблизительно  $22,9^\circ$  и приблизительно  $27,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая монофосфатная соль имеет паттерн XRPD, включающий по меньшей мере три характеристических пика, в значениях  $2\Theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $13,7^\circ$ , приблизительно  $15^\circ$ , приблизительно  $16,8^\circ$ , приблизительно  $21,3^\circ$  и приблизительно  $22,4^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгенодифрактограмма для безводной кристаллической монофосфатной соли может включать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать характеристических пиков, в значениях  $2\Theta$ , выбранных из пиков при приблизительно  $9,2^\circ$ , приблизительно  $9,6^\circ$ , приблизительно  $13,7^\circ$ , приблизительно  $15^\circ$ , приблизительно  $16,8^\circ$ , приблизительно  $18,7^\circ$ , приблизительно  $20,0^\circ$ , приблизительно  $21,3^\circ$  и приблизительно  $22,4^\circ$ , приблизительно  $22,9^\circ$  и приблизительно  $27,2^\circ$ .

#### **Фармацевтические композиции**

**[0088]** Фармацевтические композиции инфигратиниба и способы получения указанных фармацевтических композиций (например, включая примера 3, описанного в настоящем описании) описаны в публикации патентной заявки США № 2017/0007602, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

**[0089]** В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтической композиции, содержащей инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия. В определенных вариантах осуществления инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, которому проводят нефроуретерэктомию, дистальную уретерэктомию или цистэктомию.

**[0090]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтической композиции, содержащей инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения уротелиальной карциномы (например, инвазивная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей или уротелиальная карцинома мочевого пузыря) у пациента, нуждающегося в этом, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0091]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтической композиции, содержащей инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом.



**[0092]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается способ введения фармацевтической композиции, содержащей инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0093]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит:

(a) от приблизительно 20% до приблизительно 60% инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе в его форме свободного основания;

(b) от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы;

(c) от приблизительно 1% до приблизительно 4% по массе сшитого поливинилпирролидона; и

(d) наполнитель, выбранный из группы, состоящей из а целлюлозы, лактозы, маннита и их комбинаций;

где проценты по массе основаны на общей массе фармацевтической композиции.

**[0094]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 30%-45% инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли по массе в его форме свободного основания.

**[0095]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 2% до приблизительно 4% гидроксипропилметилцеллюлозы. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 2% до приблизительно 4% сшитого поливинилпирролидона.

**[0096]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько из:

(e) от приблизительно 10% до приблизительно 95% одного или нескольких наполнителей по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

(f) от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% одного или нескольких смазывающих веществ по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции; и

(g) от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% одного или нескольких веществ, способствующих скольжению, по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

**[0097]** В определенных вариантах осуществления один или несколько наполнителей выбраны из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, лактозы и/или маннита.

**[0098]** В определенных вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ в фармацевтической композиции присутствуют в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 2%, по массе в расчете на общую массу фармацевтической

композиции. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько смазывающих веществ представляют собой стеарат магния.

**[0099]** В определенных вариантах осуществления одно или несколько веществ, способствующих скольжению, присутствуют в фармацевтическом составе в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,5%, по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько веществ, способствующих скольжению, представляют собой коллоидный диоксид кремния (коллоидный диоксид кремния).

**[0100]** В определенных вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 25 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 125 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 125 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 100 мг до приблизительно 125 мг. В некоторых вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0101]** В определенных вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 175 мг или приблизительно 200 мг. В некоторых вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет приблизительно 125 мг. В некоторых вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет приблизительно 25 мг.

**[0102]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом.

**[0103]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается

фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения уротелиальной карциномы у пациента, нуждающегося в этом, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0104]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом.

**[0105]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0106]** В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат эффективное количество фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль в полиморфной форме, характеризующуюся пиком порошковой дифрактограммы (XRPD) (2 тета) при  $15,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$  (и может включать другие пики XRPD этой формы, как описано в настоящем описании).

**[0107]** Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, можно вводить различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное (путем инъекции) введение, ректальное введение, трансдермальное введение, внутрикожное введение, интратекальное введение, подкожное (п/к) введение, внутривенное (в/в) введение, внутримышечное (в/м) введение и интраназальное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, вводят перорально.

**[0108]** Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, можно вводить на длительной основе ("длительное введение"). Длительное введение относится к введению соединения или его фармацевтической композиции на протяжении длительного периода времени, например, на протяжении 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т.д., или оно может продолжаться неопределенного долго, например, всю оставшуюся жизнь индивидуума. В определенных вариантах осуществления предполагается, что длительное введение обеспечивает постоянный уровень соединения в крови, например, в пределах терапевтического окна, на протяжении длительного периода времени.

**[0109]** Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, могут

быть предоставлены в единичных дозированных формах для способствования точному дозированию. Термин "единичные дозированные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного материала, вычисленное для достижения желаемого терапевтического эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим эксципиентом. Типичные единичные дозированные формы включают предварительно заполненные предварительно измеренные ампулы или шприцы жидких композиций или пилюль, таблеток, капсул и т.п. в случае твердых композиций.

[0110] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, вводят пациенту в качестве твердой дозированной формы. В некоторых вариантах осуществления твердая дозированная форма представляет собой капсулу.

[0111] В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем описании, можно вводить в качестве единственного активного вещества или их можно вводить в комбинации с другими активными веществами.

[0112] Хотя описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, главным образом, относится к фармацевтическим композициям, которые являются пригодными для введения человеку, специалисту в данной области будет понятно, что такие композиции в основном являются пригодными для введения животным всякого рода. Модификация фармацевтических композиций, пригодных для введения человеку, чтобы композиции стали пригодными для введения различным животным, хорошо понятна, и ветеринарный фармаколог средней квалификации может спланировать и/или провести такую модификацию с использованием стандартного экспериментирования. Основные факторы, учитываемые при составлении и/или производстве фармацевтических композиций, могут быть найдены, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

### **Способы применения и лечения**

#### *Лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей*

[0113] Уротелиальные карциномы, которые также могут называться переходноклеточными карциномами, представляют собой класс злокачественных опухолей, которые обычно возникают в мочевыделительной системе. Эти злокачественные опухоли могут возникать, например, в мочевом пузыре, почечной лоханке, мочеточниках и/или мочеиспускательном канале.

[0114] В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом.

[0115] В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного

количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0116]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей. В некоторых вариантах осуществления инвазивная уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей находится в почечных чашках, почечной лоханке и/или мочеточниках. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

**[0117]** В определенных вариантах осуществления для пациента не является пригодным лечение химиотерапией на основе цисплатина. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее проводили химиотерапию на основе цисплатина, однако он имеет остаточную карциному.

**[0118]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли происходит до проведения пациенту нефроуретерэктомии или дистальной уретерэктомии. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли происходит после нефроуретерэктомии или дистальной уретерэктомии. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли происходит в пределах 120 суток после нефроуретерэктомии или дистальной уретерэктомии.

**[0119]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту имеет более высокую эффективность при лечении уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей по сравнению с лечением уротелиальной карциномы мочевого пузыря путем введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

**[0120]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей является гистологически или цитологически подтвержденной.

**[0121]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR1, перестройку гена FGFR1 или слияние гена FGFR1. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет слияние гена FGFR1. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR1 включает слияние гена FGFR1 с партнером, выбранным из группы, состоящей из BAG4, ERLIN2, NTM, FGFR1OP2, TACC3 и TRP.

**[0122]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR2, перестройку гена FGFR2 или слияние гена FGFR2. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет слияние гена FGFR2. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR2 включает слияние гена FGFR2 с партнером, выбранным из группы,

состоящей из 10Q26.13, AFF1, AFF3, AFF4, AHCYL1, ALDH1L2, ARFIP1, BAG4, BAIAP2L1, BICC1, C10orf118, C10orf68, C7, CASC15, CASP7, CCDC147, CCDC6, CELF2, CIT, COL14A1, CREB5, CREM, DNAJC12, ERLIN2, HOOK1, INA, KCTD1, KIAA1217, KIAA1598, KIAA1967, KIFC3, MGEA5, NCALD, NOL4, NPM1, NRAP, OFD1, OPTN, PARK2, PAWR, PCMI, PDHX, PHLDB2, PPAPDC1A, PPHLN1, RASAL2, SFMBT2, SLC45A3, SLMAP, SLMAP2, SORBS1, STK26, STK3, TACC1, TACC2, TACC3, TBC1D1, TEL, TFEC, TRA2B, UBQLN1, VCL, WAC, ZMYM4 и FGFR3.

**[0123]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с партнером, выбранным из группы, состоящей из BAIAP2L1, JAKMIP1, TACC3, TNIP2 и WHSC1.

**[0124]** В определенных вариантах осуществления пациенту проводят молекулярный предварительный скрининг, например, с использованием секвенирования последнего поколения, анализа циркулирующей опухолевой ДНК или флуоресцентного анализа гибридизации *in situ*, для определения того, имеет ли уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей мутацию FGFR1, FGFR2 или FGFR3, перестройку генов FGFR1, FGFR2 или FGFR3 или слияние генов FGFR1, FGFR2 или FGFR3. В некоторых вариантах осуществления молекулярный предварительный скрининг проводят до введения эффективного количества инфигрантиба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления молекулярный предварительный скрининг проводят до предшествующего проведения химиотерапии на основе цисплатина.

**[0125]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR1, FGFR2 и/или FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR1. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR2. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR3.

**[0126]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR1 выбрана из группы, состоящей из FGFR1 G818R, FGFR1 K656E, FGFR1 N546K, FGFR1 R445W, FGFR1 T141R и их комбинаций.

**[0127]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR2 выбрана из группы, состоящей из FGFR2 D471N, FGFR2 A315T, FGFR2 D336N, FGFR2 P253R, FGFR2 S252W, FGFR2 Y375C, FGFR2 I547V, FGFR2 K659E, FGFR2 N549K, FGFR2 N549S, FGFR2 N549Y, FGFR2 V395D, FGFR2 C382R, FGFR2 E565A, FGFR2 K641R, FGFR2 K659M, FGFR2 L617V, FGFR2 N549H, FGFR2 N550K, FGFR2 V564F и их комбинаций.

**[0128]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 A391E, FGFR3 A393E, FGFR3 D785Y, FGFR3 E627K, FGFR3

G370C, FGFR3 G372C, FGFR3 G380R, FGFR3 K650E, FGFR3 K652E/Q, FGFR3 K650M, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K650N, FGFR3 K650T, FGFR3 K652E, FGFR3 N540S, FGFR3 R248C, FGFR3 R399C, FGFR3 S131L, FGFR3 S249C, FGFR3 S249C, FGFR3 S371C, FGFR3 V555M, FGFR3 V677I, FGFR3 Y373C, FGFR3 Y375C и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q и их комбинаций.

**[0129]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0130]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR3, перестройку генов или слияние генов.

**[0131]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способ включает:

- (i) получение образца от пациента;
- (ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3, перестройки генов или слияния генов; и
- (iii) введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли,

где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0132]** В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец, полученный от пациента с использованием способа, выбранного из группы, состоящей из селективного смыва из верхних мочевыводящих путей, пунктата тонкоигольной аспирации, биоптата толстоигольной биопсии, биоптата щеточной биопсии, внеклеточной ДНК мочи, внеклеточной ДНК крови и других образцов для цитологического исследования (взятие образцов для цитологического исследования метастазов, таких как плевральный выпот и т.д.).

**[0133]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способ включает:

- (i) получение образца от пациента, где образец получают от пациента с использованием селективного смыва из верхних мочевыводящих путей;
- (ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3,

перестройки гена FGFR3 или слияния гена FGFR3; и

(iii) введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли

где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0134]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой низкоккачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой высококкачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

**[0135]** В определенных вариантах осуществления для пациента не является пригодным лечение посредством неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина.

**[0136]** В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение у пациента нефроуретерэктомии или уретерэктомии в пределах 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель или 10 недель от начала неоадьювантной терапии. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает проведение у пациента нефроуретерэктомии или уретерэктомии в пределах 8 недель от начала неоадьювантной терапии.

**[0137]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0138]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента



на лечение, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0139]** В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец мочи, полученный естественным путем. В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец крови. В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец, полученный от пациента с использованием селективного смыва из верхних мочевыводящих путей.

**[0140]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0141]** В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец, полученный от пациента с использованием способа, выбранного из группы, состоящей из селективного смыва из верхних мочевыводящих путей, пунктата тонкоигльной аспирации, биоптата толстоигльной биопсии, биоптата щеточной биопсии, внеклеточной ДНК мочи, внеклеточной ДНК крови и других образцов для цитологического исследования (взятие образцов для цитологического исследования метастазов, таких как плевральный выпот и т.д.).

**[0142]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3, где образец получают от пациента с использованием селективного смыва из верхних мочевыводящих путей,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент

является кандидатом для лечения, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0143]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента на лечение, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0144]** В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец, полученный от пациента с использованием способа, выбранного из группы, состоящей из селективного смыва из верхних мочевыводящих путей, пунктата тонкоигльной аспирации, биоптата толстоигльной биопсии, биоптата щеточной биопсии, внеклеточной ДНК мочи, внеклеточной ДНК крови и других образцов для цитологического исследования (взятие образцов для цитологического исследования метастазов, таких как плевральный выпот и т.д.).

**[0145]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3, где образец получают от пациента с использованием селективного смыва из верхних мочевыводящих путей,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента на лечение, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0146]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних

мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где детекция по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на ответ пациента на лечение, и

где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0147]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающие:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 в cf-ДНК пациента по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0148]** Способ мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где детекция по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на ответ пациента на лечение, и

где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0149]** Способ мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы

верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 в cf-ДНК пациента по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента на лечение, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0150]** В определенных вариантах осуществления образец, полученный от пациента, представляет собой образец крови.

**[0151]** В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один биомаркер FGFR3 выбран из группы, включающей ERK, pERK, STAT, pSTAT, RAF, pRAF или их комбинации.

**[0152]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы у пациента, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0153]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0154]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия в пределах 120 суток после введения.

**[0155]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальная карцинома мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальную карциному мочевого пузыря.

**[0156]** В определенных вариантах осуществления пациенту ранее проводили химиотерапию на основе цисплатина, но он имеет остаточную карциному.

**[0157]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома

является гистологически или цитологически подтвержденной.

**[0158]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR1, перестройку гена FGFR1 или слияние гена FGFR1. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет слияние гена FGFR1. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR1 включает слияние гена FGFR1 с партнером, выбранным из группы, состоящей из BAG4, ERLIN2, NTM, FGFR1OP2, TACC3 и TRP. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR1 включает слияние гена FGFR1 с партнером, где партнером гена FGFR1 по слиянию является NTM.

**[0159]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR2, перестройку гена FGFR2 или слияние гена FGFR2. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет слияние гена FGFR2. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR2 включает слияние гена FGFR2 с партнером, выбранным из группы, состоящей из 10Q26.13, AFF1, AFF3, AFF4, AHCYL1, ALDH1L2, ARFIP1, BAG4, BAIAP2L1, BICC1, C10orf118, C10orf68, C7, CASC15, CASP7, CCDC147, CCDC6, CELF2, CIT, COL14A1, CREB5, CREM, DNAJC12, ERLIN2, HOOK1, INA, KCTD1, KIAA1217, KIAA1598, KIAA1967, KIFC3, MGEA5, NCALD, NOL4, NPM1, NRAP, OFD1, OPTN, PARK2, PAWR, PCMI, PDHX, PHLDB2, PPAPDC1A, PPHLN1, RASAL2, SFMBT2, SLC45A3, SLMAP, SLMAP2, SORBS1, STK26, STK3, TACC1, TACC2, TACC3, TBC1D1, TEL, TFEC, TRA2B, UBQLN1, VCL, WAC, ZMYM4 и FGFROP2.

**[0160]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с партнером, выбранным из группы, состоящей из BAIAP2L1, JAKMIP1, TACC3, TNIP2 и WHSC1. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с партнером, выбранным из группы, состоящей из BAIAP2L1, JAKMIP1, TACC3 и TNIP2.

**[0161]** В определенных вариантах осуществления пациенту проводят молекулярный предварительный скрининг, например, с использованием секвенирования последнего поколения, анализа циркулирующей опухолевой ДНК или флуоресцентного анализа гибридизации *in situ*, для определения того, имеет ли уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей мутацию FGFR1, FGFR2 или FGFR3, перестройку генов FGFR1, FGFR2 или FGFR3 или слияние генов FGFR1, FGFR2 или FGFR3. В некоторых вариантах осуществления молекулярный предварительный скрининг проводят до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления молекулярный предварительный скрининг проводят до предшествующего проведения химиотерапии на основе цисплатина.

**[0162]** В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR1, FGFR2 и/или FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR1. В определенных вариантах

осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR2. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3.

**[0163]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR1 выбрана из группы, состоящей из FGFR1 G818R, FGFR1 K656E, FGFR1 N546K, FGFR1 R445W, FGFR1 T141R и их комбинаций.

**[0164]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR2 выбрана из группы, состоящей из FGFR2 D471N, FGFR2 A315T, FGFR2 D336N, FGFR2 P253R, FGFR2 S252W, FGFR2 Y375C, FGFR2 I547V, FGFR2 K659E, FGFR2 N549K, FGFR2 N549S, FGFR2 N549Y, FGFR2 V395D, FGFR2 C382R, FGFR2 E565A, FGFR2 K641R, FGFR2 K659M, FGFR2 L617V, FGFR2 N549H, FGFR2 N550K, FGFR2 V564F и их комбинаций.

**[0165]** В определенных вариантах осуществления мутация FGFR3 выбран из группы, состоящей из FGFR3 A391E, FGFR3 A393E, FGFR3 D785Y, FGFR3 E627K, FGFR3 G370C, FGFR3 G372C, FGFR3 G380R, FGFR3 K650E, FGFR3 K652E/Q, FGFR3 K650M, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K650N, FGFR3 K650T, FGFR3 K652E, FGFR3 N540S, FGFR3 R248C, FGFR3 R399C, FGFR3 S131L, FGFR3 S249C, FGFR3 S249C, FGFR3 S371C, FGFR3 V555M, FGFR3 V677I, FGFR3 Y373C, FGFR3 Y375C и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбран из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления мутации FGFR3, описанные в настоящем описании, соответствуют нумерации аминокислот для изоформы мПНК FGFR3 NM\_001163213.1. В определенных вариантах осуществления нумерация аминокислот, соответствующая аналогичному положению в различных изоформах FGFR3, может различаться (например, A393E становится A391E в изоформе NM\_00142.5), как может быть известно специалисту в данной области.

**[0166]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 25 мг инфигратиниба или его фармацевтически

приемлемой соли один раз в сутки.

**[0167]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 25 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели.

**[0168]** В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в течение двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати последовательных курсов из 28 суток. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в течение двух последовательных курсов из 28 суток.

**[0169]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы. В определенных вариантах осуществления приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы. В определенных вариантах осуществления приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы. В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы. В определенных вариантах осуществления приблизительно 25 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

**[0170]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 75 мг и единичной дозы 50 мг.

**[0171]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 75 мг и единичной дозы 25 мг. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве двух единичных доз 50 мг.

**[0172]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 50 мг и единичной дозы 25 мг.

**[0173]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве двух единичных доз 25 мг.

**[0174]** В определенных вариантах осуществления способы включают введение эффективного количества фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль в полиморфной форме, характеризующуюся пиком порошковой дифрактограммы (XRPD) (2 тета) при  $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения описана полиморфная форма безводной кристаллической монофосфатной соли инфигратиниба.

**[0175]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту.

**[0176]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

**[0177]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная



уретерэктомия или цистэктомия. В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия в пределах 120 суток после введения.

**[0178]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту, где фармацевтическую композицию вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0179]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способы включают:

- (i) получение образца от пациента;
- (ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3, перестройки гена FGFR3 или слияния гена FGFR3; и
- (iii) введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту,

где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

**[0180]** В определенных вариантах осуществления образец получают от пациента с использованием способа, выбранного из группы, состоящей из селективного смыва из верхних мочевыводящих путей, пунктата тонкоигольной аспирации, биоптата толстоигольной биопсии, биоптата щеточной биопсии, внеклеточной ДНК мочи, внеклеточной ДНК крови и других образцов для цитологического исследования (взятие образцов для цитологического исследования метастазов, таких как плевральный выпот и т.д.).

**[0181]** В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способ включает:

- (i) получение образца от пациента, где образец получают от пациента с использованием селективного смыва из верхних мочевыводящих путей;
- (ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3, перестройки гена FGFR3 или слияния гена FGFR3; и
- (iii) введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту,

где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

#### Лечение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

**[0182]** В одном аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются

способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря также может указываться как мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря промежуточного риска или высокозлокачественная неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома.

**[0183]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0184]** В определенных вариантах осуществления пациент имеет рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0185]** В определенных вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

**[0186]** В определенных вариантах осуществления предшествующее проведение другой терапии представляет собой терапию мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления предшествующее проведение другой терапии представляет собой введение иммунотерапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления предшествующее введение иммунотерапевтического средства представляет собой режим, включающий бациллу Кальметта-Герена.

**[0187]** В определенных вариантах осуществления мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3.

**[0188]** В определенных вариантах осуществления мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация FGFR3 выбран из группы, состоящей из FGFR3 K650E, FGFR3 S249C, FGFR3 R248C, FGFR3 Y375C, FGFR3 G372C, FGFR3 S373C, FGFR3 A393E, FGFR3 A371A, FGFR3 I378C, FGFR3 L379L, FGFR3 G382R и их комбинаций.

**[0189]** В определенных вариантах осуществления мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с партнером TACC3.

**[0190]** В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает введение приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает введение



единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 75 мг и единичной дозы 50 мг.

**[0194]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 75 мг и единичной дозы 25 мг. В некоторых вариантах осуществления приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве двух единичных доз 50 мг.

**[0195]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 50 мг и единичной дозы 25 мг.

**[0196]** В определенных вариантах осуществления приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве двух единичных доз 25 мг.

**[0197]** В определенных вариантах осуществления пациенту перорально вводят приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациенту перорально вводят приблизительно 100 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациенту перорально вводят приблизительно 75 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациенту перорально вводят приблизительно 50 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления пациенту перорально вводят приблизительно 25 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0198]** В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту посредством локального введения. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту внутрь мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту внутриопухолевым путем.

**[0199]** В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют посредством установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в мочевой пузырь пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в уретру пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в почечную лоханку пациента.

**[0200]** В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство

контролируемого высвобождения представляет собой двухпросветную силиконовую трубку, содержащую сверхэластичную проволочную форму. Примером двухпросветной силиконовой трубки, содержащей сверхэластичную проволочную форму, является устройство Taris.

**[0201]** В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой гель. В некоторых вариантах осуществления гель представляет собой биodeградируемый гель. Примером биodeградируемого геля является гидрогель.

**[0202]** В определенных вариантах осуществления способы включают введение эффективного количества фармацевтически приемлемой соли инфигратиниба пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль инфигратиниба представляет собой безводную монофосфатную соль в полиморфной форме, характеризующуюся пиком порошковой дифрактограммы (XRPD) (2 тета) при  $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения описывается полиморфная форма безводной кристаллической монофосфатной соли инфигратиниба.

**[0203]** В определенных вариантах осуществления способы, описанных в настоящем описании, дополнительно включают введение эффективного количества второго терапевтического средства пациенту. В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту посредством локального введения. В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту внутрь мочевого пузыря.

**[0204]** В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства доставляют посредством установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в мочевой пузырь пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в уретру пациента. В определенных вариантах осуществления эффективное количество второго терапевтического средства доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в почечную лоханку пациента.

**[0205]** В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой двухпросветную силиконовую трубку, содержащую сверхэластичную проволочную форму. Примером двухпросветной силиконовой трубки, содержащей сверхэластичную проволочную форму, является устройство Taris.

**[0206]** В определенных вариантах осуществления имплантируемое устройство

контролируемого высвобождения представляет собой гель. В некоторых вариантах осуществления гель представляет собой биodeградируемый гель. Примером биodeградируемого геля является гидрогель.

[0207] В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой гемцитабин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0208] В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту.

[0209] В другом аспекте в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение любой из фармацевтических композиций, описанных в настоящем описании, пациенту, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

### ПРИМЕРЫ

[0210] Чтобы изобретение, описанное в настоящем описании, было более понятным, приводятся следующие примеры. Примеры синтеза и биологические примеры, описанные в настоящей заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтический композиций и способов, описанных в настоящем описании, и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие их объем.

#### **Пример 1: Синтез 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинопиримидин-4-ил}-1-метилмочевины (инфигратиниб)**

##### Стадия А: Синтез N-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-N'-метилпиримидин-4,6-диамина

[0211] Смесь 4-(4-этилпиперазин-1-ил)анилина (1 г, 4,88 ммоль), (6-хлорпиримидин-4-ил)метиламина (1,81 г, 12,68 ммоль, 1,3 экв.) и 4 Н НСl в диоксане (15 мл) нагревают в закрытой пробирке до 150°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют дихлорметаном (DCM) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой отделяют и экстрагируют DCM. Органическую фазу промывают рассолом, сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH, 93:7) с последующим растиранием в диэтиловом эфире обеспечивает указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: ESI-MS: 313,2[MH]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> = 1,10 мин (градиент J); TLC: R<sub>f</sub> = 0,21 (DCM/MeOH, 93:7).

##### Стадия В: Синтез 4-(4-этилпиперазин-1-ил)анилина

[0212] Суспензию 1-этил-4-(4-нитрофенил)пиперазина (6,2 г, 26,35 ммоль) и никеля Ренея (2 г) в MeOH (120 мл) перемешивают в течение 7 часов при к.т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют с получением 5,3 г указанного в заголовке соединения в качестве фиолетового твердого вещества: ESI-MS: 206,1 [MH]<sup>+</sup>; TLC: R<sub>f</sub> = 0,15 (DCM/MeOH+1% NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

##### Стадия С: Синтез 1-этил-4-(4-нитрофенил)пиперазина

[0213] Смесь 1-бром-4-нитробензола (6 г, 29,7 ммоль) и 1-этилпиперазина (7,6 мл, 59,4 ммоль, 2 экв.) нагревают до 80°C в течение 15 часов. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляют водой и DCM/MeOH, 9:1. Водный слой отделяют и экстрагируют DCM/MeOH, 9:1. Органическую фазу промывают рассолом, сушат (сульфат натрия), фильтруют и концентрируют. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH+1% NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1) обеспечивает 6,2 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ESI-MS: 236,0 [МН]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>= 2,35 мин (чистота: 100%, градиент J); TLC: R<sub>f</sub>=0,50 (DCM/MeOH+1% NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 9:1).

Стадия D: Синтез (6-хлорпиримидин-4-ил)метиламина

[0214] Этот материал получали по модифицированной методике, опубликованной в литературе (J. Appl. Chem. 1955, 5, 358): к суспензии коммерчески доступного 4,6-дихлорпиримидина (20 г, 131,6 ммоль, 1,0 экв.) в изопропанол (60 мл) добавляют 33% метиламин в этаноле (40,1 мл, 328,9 ммоль, 2,5 экв.) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура не поднималась выше 50°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляют воду (50 мл) и полученную суспензию охлаждают на ледяной бане до 5°C. Преципитированный продукт отфильтровывают, промывают холодной смесью изопропанол/вода 2:1 (45 мл) и водой. Собранный материал сушат посредством вакуумной сушки в течение ночи при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного порошка: t<sub>R</sub>=3,57 мин (чистота: >99%, градиент A), ESI-MS: 144,3/146,2 [МН]<sup>+</sup>.

Стадия E: синтез 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинопиримидин-4-ил}-1-метилмочевины

[0215] Указанное в заголовке соединение получали посредством добавления 2,6-дихлор-3,5-диметоксифенилизотиоцианата (1,25 экв.) к раствору N-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-N'-метилпиримидин-4,6-диамина (2,39 г, 7,7 ммоль, 1 экв.) в толуоле и перемешивания реакционной смеси в течение 1,5 часа при температуре кипения с обратным холодильником. Очистка неочищенного продукта посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH+1% NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5) обеспечивает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества: ESI-MS: 560,0/561,9 [МН]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=3,54 мин (чистота: 100%, градиент J); TLC: R<sub>f</sub>=0,28 (DCM/MeOH+1% NH<sub>3</sub><sup>aq</sup>, 95:5). Анализ: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, вычислено C, 55,72%; H, 5,57%; N, 17,49%; O, 8,56%; Cl, 12,65%. Найдено C, 55,96%; H, 5,84%; N, 17,17%; O, 8,46%; Cl, 12,57%.

**Пример 2: Синтез монофосфатной солевой формы А 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-{6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)-фениламинопиримидин-4-ил}-1-метилмочевины (BGJ398)**

[0216] В круглодонную колбу добавляли 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифенил)-1-(6-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фениламинопиримидин-4-ил)-1-метилмочевину (134 г, 240 ммоль) и изопропанол (IPA) (2000 мл). Суспензию перемешивали и нагревали до 50°C и порционно добавляли раствор фосфорной кислоты (73,5 г, 750 ммоль) в воде (2000 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут и фильтровали через слой полипропилена. Слой

промывали теплой смесью IPA/вода (1:1, 200 мл) и фильтраты объединяли. К этому прозрачному раствору добавляли IPA (6000 мл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 минут, медленно охлаждали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали в течение 24 часов. Белый продукт в виде соли собирали фильтрацией, промывали IPA (2×500 мл) и сушили в сушильном шкафу при 60°C при пониженном давлении в течение двух суток с получением безводной кристаллической монофосфатной соли (110 г). Выход 70%. Чистота >98% согласно ВЭЖХ. Анализ:  $C_{26}H_{34}N_7O_7Cl_2P$ , вычислено С, 47,42%; Н, 5,20%; N, 14,89%; О, 17,01%; Cl, 10,77%; Р, 4,70%. Найдено С, 47,40%; Н, 5,11%; N, 14,71%; О, 17,18%; Cl, 10,73%; Р 4,87%.

**Пример 3: Процесс производства фармацевтических составов с дозой инфигратиниба 25 мг, 100 мг и 125 мг**

[0217] В приведенном ниже примере приведен процесс производства для всех проиллюстрированных дозировок.

[0218] Соответствующие количества ингредиентов предоставлены в составах примеров 3.1, 3.2 и 3.3 ниже.

Производство фармацевтической смеси

[0219] Целлюлозу МК-GR, лактозу (размолотая), инфигратиниб, целлюлозу НРМ 603 и сшитый поливинилпирролидон (PVP-XL) последовательно добавляют в вертикальный гранулятор для влажного гранулирования с большим усилием сдвига (например, ТК Fiedler (нижнеприводный, 65 L) с объемом заполнения гранулятора приблизительно 45-50%, затем пять компонентов перемешивают при установке крыльчатки на 60-270 об/мин, предпочтительно 150 об/мин; и установке измельчителя на 600-3000 об/мин, предпочтительно 1500 об/мин, в течение приблизительно 5 мин с получением сухой смеси.

[0220] В качестве жидкости для гранулирования добавляют очищенную воду при скорости приблизительно 385 г/мин в течение 7 мин (добавление вплоть до приблизительно 2,7 кг воды) с давлением распыления 1,5 бар (установка крыльчатки на 60-270 об/мин, предпочтительно 150 об/мин; и установка измельчителя на 600-3000 об/мин, предпочтительно 1500 об/мин). Полученную смесь для гранулирования растирают в течение приблизительно 3 мин (установка крыльчатки на 60-270 об/мин, предпочтительно 150 об/мин; и установка измельчителя на 600-3000 об/мин, предпочтительно 1500 об/мин). Растертую массу для гранулирования просеивают через сито с размером ячеек 3,0 мм с использованием Comil с 90-600 об/мин. Эта стадия обработки является необязательно и может быть пропущена, однако предпочтительно эту стадию обработки проводят.

[0221] Гранулы сушат в сушке с псевдоожиженным слоем, например, Glatt GPCG 15/30 или эквивалентной, с температурой воздуха на входе 55-65°C, предпочтительно 60°C, температурой продукта приблизительно 30-40°C и объемом воздуха на входе 300-1200 м<sup>3</sup>/ч для достижения конечного результата сушки ≤2,2%.

[0222] Высушенные гранулы просеивают через Comil размером 800-1000 мкм. Полученные высушенные и просеянные гранулы также называют в настоящем описании



внутренней фазой.

[0223] Эксципиенты внешней фазы PVP XL и Aerosil 200 просеивают через 900-1000 мкм в Comil при приблизительно 50-150 об/мин, а затем комбинируют с внутренней фазой в подходящем контейнере (например, бункерный смеситель, Turbula или эквивалент) посредством перемешивания при 4-25 об/мин, предпочтительно 17 об/мин в течение приблизительно 5 мин (заполнение порошком 33-66%).

[0224] Твердые вещества смазывают добавлением просеянного при 500 об/мин стеарата магния в качестве дополнительного эксципиента внешней фазы путем смешения в диффузионном смесителе (барабанный) или бункерном смесителе (например, Bohle PM400, Turbula, или эквивалент) в течение приблизительно 3 мин при приблизительно 17 об/мин с получением конечной смеси, которая готова для заполнения капсулы.

#### Производство капсул

[0225] Затем конечной смесью заполняют твердые желатиновые капсулы (HGC) размера 0, 1 или 3 посредством устройств для инкапсулирования с дозирующей пластиной в качестве принципиального элемента или с дозирующей трубкой (например, Höfliger & Karg GKF 330, Bosch GKF 1500, Zanasi 12 E. Zanasi 40 E) при скорости инкапсулирования от 10000 вплоть до 100000 капсул/ч и без предварительного сжатия. Массу капсул контролируют и капсулы обеспыливают.

#### **Пример 3.1**

**Таблица 1: Состав для дозировки 25 мг**

| Компонент                                        | Композиция на единицу [%] | Композиция на единицу [мг/единица] | Количество на 173016 единиц [кг/партия] |
|--------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Инфигратиниб в качестве монофосфата <sup>a</sup> | 37,18 <sup>a</sup>        | 29,38 <sup>a</sup>                 | 5,084 <sup>a</sup>                      |
| Целлюлоза МК-GR                                  | 25,63                     | 20,25                              | 3,505                                   |
| Размолотая лактоза                               | 29,43                     | 23,25                              | 4,024                                   |
| Целлюлоза НРМ603                                 | 3,16                      | 2,50                               | 0,433                                   |
| Поливинилполипирролидон XL                       | 3,16                      | 2,50                               | 0,433                                   |
| Очищенная вода <sup>b</sup>                      |                           |                                    |                                         |
| Общая внутренняя фаза                            |                           | 77,88 мг                           | 13,48 кг                                |
| Поливинилполипирролидон XL                       | 0,10                      | 0,08                               | 0,0138                                  |
| Aerosil 200                                      | 0,13                      | 0,10                               | 0,0177                                  |
| Стеарат магния                                   | 1,20                      | 0,95                               | 0,164                                   |
| Общая конечная смесь                             | 100%                      | 79,01 мг                           | 13,67 кг                                |
| Твердая желатиновая капсула, размер 3            |                           | 48,00 мг                           |                                         |
| Общая масса капсулы                              |                           | 127,01 мг                          |                                         |

<sup>a</sup> Солевой коэффициент составляет 1,175. Количество лекарственного вещества

необходимо корректировать, если содержание составляет  $\leq 99,5\%$ . Соответствующую компенсацию осуществляют путем коррекции содержания лактозы.

<sup>b</sup> Воду, используемую в ходе гранулирования, удаляют в процессе сушки.

### Пример 3.2

**Таблица 2: Состав для дозировки 100 мг**

| Компонент                                                   | Композиция на единицу [%] | Композиция на единицу [мг/единица] | Количество на 173016 единиц [кг/партия] |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Инфигратин <sup>б</sup> в качестве монофосфата <sup>а</sup> | 37,18 <sup>а</sup>        | 117,5 <sup>а</sup>                 | 5,084 <sup>а</sup>                      |
| Целлюлоза МК-GR                                             | 25,63                     | 81,0                               | 3,505                                   |
| Размолотая лактоза                                          | 29,43                     | 93,0                               | 4,024                                   |
| Целлюлоза НРМ603                                            | 3,16                      | 10,0                               | 0,433                                   |
| Поливинилполипирролидон XL                                  | 3,16                      | 10,0                               | 0,433                                   |
| Очищенная вода <sup>б</sup>                                 |                           |                                    |                                         |
| Общая внутренняя фаза                                       |                           | 311,5 мг                           | 13,48 кг                                |
| Поливинилполипирролидон XL                                  | 0,10                      | 0,32                               | 0,0138                                  |
| Aerosil 200                                                 | 0,13                      | 0,41                               | 0,0177                                  |
| Стеарат магния                                              | 1,20                      | 3,80                               | 0,164                                   |
| Общая конечная смесь                                        | 100%                      | 316,03 мг                          | 13,67 кг                                |
| Твердая желатиновая капсула, размер 1                       |                           | 76,00 мг                           |                                         |
| Общая масса капсулы                                         |                           | 392,0 мг                           |                                         |

<sup>а</sup> Солевой коэффициент составляет 1,175. Количество лекарственного вещества необходимо корректировать, если содержание составляет  $\leq 99,5\%$ . Соответствующую компенсацию осуществляют путем коррекции содержания лактозы.

<sup>б</sup> Воду, используемую в ходе гранулирования, удаляют в процессе сушки.

### Пример 3.3

**Таблица 3: Состав для дозировки 125 мг**

| Компонент                                                   | Композиция на единицу [%] | Композиция на единицу [мг/единица] | Количество на 173016 единиц [кг/партия] |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| Инфигратин <sup>б</sup> в качестве монофосфата <sup>а</sup> | 37,18 <sup>а</sup>        | 146,875 <sup>а</sup>               | 5,084 <sup>а</sup>                      |
| Целлюлоза МК-GR                                             | 25,63                     | 101,25                             | 3,505                                   |
| Размолотая лактоза                                          | 29,43                     | 116,25                             | 4,024                                   |
| Целлюлоза НРМ603                                            | 3,16                      | 12,5                               | 0,433                                   |
| Поливинилполипирролидон XL                                  | 3,16                      | 12,5                               | 0,433                                   |

|                                       |      |           |          |
|---------------------------------------|------|-----------|----------|
| Очищенная вода <sup>b</sup>           |      |           |          |
| Общая внутренняя фаза                 |      | 389,4 мг  | 13,48 кг |
| Поливинилполипирролидон XL            | 0,10 | 0,40      | 0,0138   |
| Aerosil 200                           | 0,13 | 0,513     | 0,0177   |
| Стеарат магния                        | 1,20 | 4,75      | 0,164    |
| Общая конечная смесь                  | 100% | 395,03 мг | 13,67 кг |
| Твердая желатиновая капсула, размер 0 |      | 96,00 мг  |          |
| Общая масса капсулы                   |      | 491,0 мг  |          |

<sup>a</sup> Солевой коэффициент составляет 1,175. Количество лекарственного вещества необходимо корректировать, если содержание составляет  $\leq 99,5\%$ . Соответствующую компенсацию осуществляют путем коррекции содержания лактозы.

<sup>b</sup> Воду, используемую в ходе гранулирования, удаляют в процессе сушки.

**Пример 4: Исследование перорального инфигратиниба (BGJ398) для лечения пациентов с инвазивной уротелиальной карциномой с геномными изменениями FGFR3**

Задачи исследования

[0226] Первичная задача: сравнение централизованно изученной свободной от заболевания выживаемости (DFS) индивидуумов с инвазивной уротелиальной карциномой с геномными изменениями FGFR3, которых лечили инфигратинибом, против плацебо после нефроуретерэктомии, дистальной уретерэктомии или цистэктомии.

[0227] Вторичная задача: сравнение DFS, включающей внутрипросветный рецидив низкого риска у индивидуума, которых лечили инфигратинибом против плацебо.

[0228] Сравнение выживаемости без метастазов (MFS) у индивидуумов, которых лечили инфигратинибом, против плацебо.

[0229] Сравнение общей выживаемости (OS) у индивидуумов, которых лечили инфигратинибом против плацебо.

[0230] Сравнить изучаемую исследователем DFS у индивидуумов, которых лечили инфигратинибом против плацебо.

[0231] Охарактеризовать безопасность и переносимость инфигратиниба при введении в качестве послеоперационной адъювантной монотерапии.

[0232] Сравнить качество жизни (QOL) у индивидуумов, которых лечили инфигратинибом против плацебо.

[0233] Оценить РК инфигратиниба.

[0234] Оценить внеклеточную ДНК (cf-ДНК) и/или РНК для механизмов резистентности.

Конечные результаты исследования

[0235] Централизованно изученная DFS от даты рандомизации до локального/регионарного или контрлатерального инвазивного или метастатического

рецидива, или смерть по любой причине в зависимости от того, что произойдет раньше.

**[0236]** Изученная исследователем DFS, включая внутривосветный рецидив низкого риска от даты рандомизации до любого рецидива или смерти по любой причине в зависимости от того, что произойдет ранее.

**[0237]** Изученная исследователем MFS, определяемая как время от рандомизации до любого метастатического рецидива или смерти по любой причине в зависимости от того, что произойдет ранее.

**[0238]** OS, определяемая как время от рандомизации до смерти.

**[0239]** Тип, частота и тяжесть неблагоприятных явлений (AE) и серьезных AE (SAE), лабораторные аномалии и другие данные безопасности.

**[0240]** Изученная исследователем DFS от даты рандомизации до локального/регионарного или контрлатерального инвазивного или метастатического рецидива или смерти по любому причине в зависимости от того, что произойдет ранее.

**[0241]** QOL, как определяют посредством пятимерного опросника EuroQOL (EQ-5D) и опросника о качестве жизни (QLQ) C30 Европейской организации по исследованию и лечению злокачественных опухолей (EORTC).

**[0242]** Фармакокинетический (PK) параметр (минимальная и максимальная концентрация в плазме).

**[0243]** Изменения FGFR3, обнаруженные посредством секвенирования cf-ДНК и/или РНК, в качестве биомаркеров рецидива заболевания.

#### Схема исследования

**[0244]** Это исследование представляет собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание фазы 3 для оценки эффективности инфигратиниба приблизительно у 218 взрослых индивидуумов с инвазивной уротелиальной карциномой с геномными изменениями FGFR3, которым была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия в пределах 120 суток и которые являются непригодными для (нео)адьювантной химиотерапии на основе цисплатина или имеют остаточное заболевание после неoadьювантной терапии. Размер выборки может быть далее увеличен вплоть до 328 индивидуумов на основе результатов промежуточного анализа с использованием подхода перспективной зоны адаптивного моделирования. Индивидуумы с инвазивной уротелиальной карциномой включают индивидуумов с инвазивной уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей (UTUC) и уротелиальной карциномой мочевого пузыря (UCB).

**[0245]** Индивидуумов случайным образом распределяют 1:1 для введения перорального инфигратиниба или плацебо, вводимых один раз в сутки в течение первых 3 недель (21 суток) каждого курса из 28 суток в течение максимум 52 недель или до локального/регионарного или контрлатерального инвазивного или метастатического рецидива, неприемлемой токсичности, отзыва информированного согласия или смерти. Индивидуумов оценивают в отношении рецидива опухоли радиологически и посредством цитологического исследования мочи. Для индивидуумов с UTUC (т.е. индивидуумы с

мочевым пузырем) проводят цистоскопию. Радиографию, цитологическое исследование мочи и цитоскопию продолжают до метастатического рецидива согласно независимой централизованной оценке в слепом режиме (BICR) или метастатического рецидива согласно оценке исследователем, если локальный/регионарный или контрлатеральный инвазивный рецидив согласно BICR уже произошел. После этого индивидуумов наблюдают в отношении статуса выживания и применения противораковой терапии в течение 1 года после достижения конечной цели в виде события DFS (т.е. конец испытания).

[0246] Промежуточный анализ проводят после того, как произойдет приблизительно 35 централизованно исследованных событий DFS. Исходя из результатов промежуточного анализа DFS, если увеличение размера выборки сочтется необходимым с использованием подхода перспективной зоны, размер выборки/цель события DFS повышают максимум на 50% (328/105). Если размер выборки повышают и конечную цель корректируют, тогда последующий анализ корректируют соответствующим образом во времени при достижении скорректированной цели события. Детали способа адаптации размера выборки заранее определены в плане адаптации.

[0247] Индивидуумов стратифицируют в соответствии с вовлечением лимфатических узлов (да против нет), предшествующей неoadъювантной химиотерапии (да против нет), стадии (pT2 против > pT2) и заболевания (UTUC против UCB).

[0248] Число индивидуумов: первоначально планируется участие в исследовании приблизительно 218 индивидуумов. Размер выборки может быть увеличен вплоть до 328 индивидуумов на основе результатов промежуточного анализа с использованием подхода перспективной зоны адаптивного моделирования. Не более 15% выборки включают с UCB и не более 25% индивидуумов с UTUC имеют UTUC pT2 (предел будет основан на стратификации).

#### Диагноз и критерии включения

[0249] Пригодные для включения индивидуумы удовлетворяют всем из следующих критериев:

1. Возраст составляет  $\geq 18$  лет любого пола.
2. Имеют подписанное информированное согласие.
3. Имеют гистологически или цитологически подтвержденную инвазивную уротелиальную карциному с обуславливающими предрасположенность изменениями FGFR3 в пределах 120 суток после нефроуретерэктомии, дистальной уретерэктомии или цистэктомии.

Что касается образцов и документации изменений FGFR3: мутацию FGFR3 подтверждают, если: ген FGFR3 является мутантным в экзоне 7 (R248C, S249C), экзоне 10 (G370C, A391E, Y373C) или экзоне 15 (K650M/T, K650E/Q); слияние или транслокацию гена FGFR3 подтверждают, если: идентифицируют слияние гена или транслокацию; номера аминокислот для мутаций FGFR3 относятся к функциональной изоформе 1 FGFR3 (NP\_000133.1), которая соответствует NCBI Refseq ID, используемому для указания генетических изменений в FGFR3 в тесте FoundationOne CDx; для пригодности для

включения в испытание в исследовательских центрах за пределами Китая требуется письменное документальное подтверждение определения центральной лабораторией посредством тестирования FoundationOne CDx (в Foundation Medicine USA) изменений FGFR3. Для центров в Китае необходимо подтверждение посредством теста, эквивалентного центральному тесту; для пациентов, для которых требуется молекулярный предварительный скрининг для подтверждения наличия изменения FGFR3 для удовлетворения критериям включения, архивный опухолевый образец с патологическим отчетом должен быть отправлен в Foundation Medicine USA для тестирования FoundationOne CDx; для центров испытания в Китае для пригодности для включения в испытание требуется письменное документальное подтверждение изменений в FGFR3 от работающей по контракту центральной лаборатории.

В случае статуса "после неоадьювантной химиотерапии", патологическая стадия при хирургической резекции должна представлять собой стадию AJCC  $\geq$  ypT2 и/или yN+. Предшествующую неоадьювантную терапию определяют как по меньшей мере 3 курса неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина с планируемой дозой цисплатина 70 мг/м<sup>2</sup>/курс. Пациенты, которым проводят лечение меньше указанного или неоадьювантное лечение не на основе цисплатина, считаются не проходившими неоадьювантную химиотерапию.

В отсутствие статуса "после неоадьювантной химиотерапии", пациент является непригодным для проведения адьювантной химиотерапии на основе цисплатина согласно Galsky et al. (2011): клиренс креатинина  $\leq$  60 мл/минута и/или снижение слуха степени  $\geq$  2 согласно общим терминологическим критериям неблагоприятных явлений (CTCAE версия 5.0 или более поздняя), или невропатия степени  $\geq$  2 согласно CTCAE.

Если пациент является непригодным для лечения цисплатином на основе Galsky et al. (2011), он также должен удовлетворять следующим критериям: заболевание верхних дыхательных путей должно представлять собой AJCC стадии  $\geq$  pT2 pN0-2 M0 (после лимфаденоэктомии или без лимфаденоэктомии [pNx]); UBC должна соответствовать стадии AJCC  $\geq$  pT3 или pN+.

Пациент должен иметь центрально исследованную негативную послеоперационную СТ (определяемую как лимфатические узлы с короткой осью  $<1,0$  см и без роста и отдаленных метастазов в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях [RECIST] v1.1) или негативную биопсию в пределах 28 суток перед рандомизацией для подтверждения отсутствия заболевания на исходном уровне.

4. При наличии неблагоприятных явлений (AE), ассоциированных с предшествующей хирургической операцией или неоадьювантной химиотерапией, они должны быть стабилизированными или разрешившимися до степени  $\leq$  2 перед рандомизацией.

5. Наличие статуса общего состояния Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG)  $\leq$  2.

6. Если женщина представляет собой женщину детородного возраста (WOCBP), она

должна иметь отрицательный тест на беременность в пределах 7 суток от первой дозы исследуемого лекарственного средства. WOCBP и мужчины, чьими половыми партнерами являются WOCBP, должны согласиться применять барьерную контрацепцию и вторую форму контрацепции (Clinical Trials Facilitation Group 2014) при введении исследуемого лекарственного средства и в течение 3 месяцев после их последней дозы исследуемого лекарственного средства. Сексуально активные мужчины должны использовать презервативы в ходе полового акта в период введения исследуемого лекарственного средства и в течение 3 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства, и не должны стать отцами в ходе этого периода. Исследуемые индивидуумы должны согласиться воздерживаться от донорства спермы и яйцеклеток в ходе испытания и в течение 3 месяцев после их последней дозы исследуемого лекарственного средства.

7. Желание и способность соблюдать посещения испытания и процедуры испытания.

#### Критерии исключения

[0250] Чтобы быть пригодными для включения в испытание, индивидуум не должен удовлетворять любому из следующих критериев:

1. Наличие позитивных хирургических краев после нефроуретерэктомии, дистальной уретерэктомии или цистэктомии.

2. Введение бациллы Кальметта-Герена (BCG) или проведение другой внутрипузырной терапии от NMIBC в пределах предшествующих 30 суток.

3. Проведение на текущий момент или планирование проведения в ходе участия в данном испытании лечения средствами, о которых известно, что они являются сильнодействующими индукторами или ингибиторами CYP3A4, и лекарственными средствами, которые повышают сывороточную концентрацию фосфора и/или кальция. Не допускается, чтобы индивидууму вводились фермент-индуцирующие противоэпилептические лекарственные средства, включая карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон. Предшествующая неоадьювантная химиотерапия или иммунотерапия допускается в случае, если удовлетворяется критерий включения #3. Предшествующая химиотерапия должна быть завершена в течение периода времени, превышающего длительность цикла, используемого для лечения, перед первой дозой исследуемого лекарственного средства. Индивидуумы, которым проводилась биологическая терапия, должны завершить эту терапию в течение периода, который составляет  $\geq 5$  периодов полужизни, перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

4. Планируется проведение другой системной терапии, предназначенной для лечения инвазивной уротелиальной карциномы, в ходе исследования.

5. Проведение ранее или на текущий момент лечения митоген-активируемой протеинкиназой (MEK) или селективным ингибитором FGFR.

6. Наличие первичной злокачественной опухоли в анамнезе за последние 3 года, отличной от (1) инвазивной UBC или UTUC (т.е. исследуемое заболевание), (2) неинвазивной уротелиальной карциномы, (3) любой адекватно вылеченной карциномы *in*

*situ* или немеланомной карциномы кожи, (4) любой другой вылеченной злокачественной опухоли, для которой не ожидается, что она потребует лечения рецидива в ходе участия в испытании, или (5) не подвергаемой лечению злокачественной опухоли под наблюдением, которая может не влиять на статус выживания индивидуума в течение  $\geq 3$  лет на основе оценки/утверждения клинициста. Для любых других злокачественных опухолей, которые не удовлетворяют указанным выше критериям, требуется письменное согласие медицинского наблюдателя.

7. Наличие признаков на текущий момент нарушения роговицы или сетчатки/кератопатии, включающих, но не ограничивающихся ими, буллезную/лентоподобную кератопатию, воспаление или изъязвление, кератоконъюнктивит, подтвержденный посредством офтальмологического обследования. Индивидуумы с бессимптомными офтальмологическими состояниями, оцененными исследователями как имеющие минимальный риск для участия в исследовании, могут быть включены в испытание.

8. Наличие в анамнезе и/или на текущий момент признаков обширной кальцификации тканей, включая, но не ограничиваясь ими, мягкие ткани, почки, кишечник, сосуды, миокард и легкие, за исключением кальцифицированных лимфатических узлов, незначительных кальцификатов в легочной паренхиме, мелких кальцификаций почечных кист или камней, и бессимптомной кальцификации коронарных артерий.

9. Наличие нарушения желудочно-кишечной (ЖКТ) функции или заболевания ЖКТ, которые могут значительно изменить всасывание перорального инфузиниба (например, активные язвенные заболевания, неконтролируемая тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, резекция тонкого кишечника).

10. Наличие признаков на текущий момент эндокринных изменений гомеостаза кальция/фосфата (например, нарушения паращитовидной железы, паратиреоидэктомия в анамнезе, лизис опухоли, кальциноз опухоли), если только они не являются хорошо контролируемыми.

11. Употребление грейпфрута, грейпфрутового сока, гибридов грейпфрута, граната, карамбол, помело или горьких апельсинов или продуктов, содержащих сок этих фруктов, в пределах 7 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

12. Прием медикаментов, о которых известно, что они продлевают интервал QT и/или ассоциированы с риском трепетания-мерцания (TdP), в пределах 7 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

13. Прием амиодарона в пределах 90 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

14. Наличие недостаточной функции костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $< 1000/\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ); тромбоциты  $< 75000/\text{мм}^3$  ( $< 75 \times 10^9/\text{л}$ ); гемоглобин  $< 9,0$  г/дл.

15. Наличие недостаточной печеночной или почечной функции: общий билирубин  $> 1,5 \times$  верхняя граница нормы (ULN) аналитической лаборатории (для пациентов с



документально подтвержденным синдромом Гилберта, исключение для прямого билирубина  $> 1,5 \times \text{ULN}$  и включение в испытание требует одобрения медицинским наблюдателем); уровень аспартатаминотрансферазы/сывороточной глутаминовой-щавелевоуксусной трансаминазы (AST/SGOT) и аланинаминотрансферазы/сывороточной глутаминовой-пировиноградной трансаминазы (ALT/SGPT)  $> 2,5 \times \text{ULN}$  аналитической лаборатории; вычисленный (с использованием формулы Кокрофта-Голта [C-G] (Cockcroft and Gault, 1976) или измеренный клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин.

16. Наличие амилазы или липазы  $> 2,0 \times \text{ULN}$ .

17. Наличие аномального гомеостаза кальций-фосфат: неорганический фосфор выше  $\text{ULN}$  аналитической лаборатории; общий сывороточный кальций (может быть с поправкой) выше  $\text{ULN}$  аналитической лаборатории.

18. Наличие клинически значимого заболевания сердца, включая любое из следующих: застойная сердечная недостаточность, требующая лечения (степень согласно Нью-йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]  $\geq 2$ ), фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $< 50\%$  или локальный нижний предел нормы при определении посредством многопроекционного радиоизотопного (MUGA) сканирования или эхокардиографии (ЕЧНО), или неконтролируемая гипертензия (см. руководство Европейского общества Кардиологии и Европейского общества гипертензии [Williams et al., 2018]); наличие желудочковых аритмий степени  $\geq 2$  согласно общим терминологическим критериям неблагоприятных явлений (версия 5.0 или более поздняя), фибрилляция предсердий, брадикардия или нарушение проводимости; нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда за  $\leq 3$  месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства; QTcF  $> 470$  мс (мужчины и женщины). Примечание: если QTcF равен  $> 470$  мс на первой электрокардиограмме (ЭКГ), должно быть проведено всего 3 ЭКГ, разделенных интервалом по меньшей мере 5 минут. Если средний из этих 3 последовательных результатов для QTcF составляет  $\leq 470$  мс, индивидуум является пригодным в этом отношении; врожденный синдром длинного QT в анамнезе.

19. Наличие недавней ( $\leq 3$  месяца перед первой дозой исследуемого лекарственного средства) транзиторной ишемической атаки или инсульта.

20. Для женщин, наличие беременности или кормление грудью (лактация), где беременность определяют как состояние женщины после зачатия и до завершения гестации, подтвержденное положительным уровнем человеческого хорионического гонадотропин в лабораторном тесте мочи или крови.

21. Наличие известной аллергии/реакции гиперчувствительности на любые компоненты исследуемого лекарственного средства.

22. Наличие любого другого сопутствующего заболевания или состояния, которое по мнению исследователя может препятствовать участию в испытании.

**[0251]** Индивидуумы, рандомизированные в группу инфигратиниба, принимают твердые желатиновые капсулы для перорального введения инфигратиниба 125 мг QD (вводимый в качестве одной 100-мг капсулы и одной 25-мг капсулы) с использованием

схемы дозирования 3 недели введения (сутки 1-21) /1 неделя без введения (сутки 22-28).

**[0252]** Индивидуумы, рандомизированные в группу плацебо, принимают плацебо, совпадающее по внешнему виду с активным исследуемым лекарственным средством (инфигратиниб), которое предоставляют в качестве твердых желатиновых капсул для перорального применения и принимают один раз в сутки с использованием схемы дозирования 3 недели введения (сутки 1-21) /1 неделя без введения (сутки 22-28).

#### Длительность введения

**[0253]** Индивидуумам проводят введение вплоть до 52 недель.

#### Критерии оценки

**[0254] Эффективность:** Оценка состоит в сканировании посредством компьютерной томографии (СТ)/магнитно-резонансной томографии (MRI), проводимом на исходном уровне в пределах 28 суток перед началом лечения, каждые 3 месяца вплоть до 24 месяцев, на C13D28 или в конце лечения (EOT), и ежегодно после этого или до метастатического рецидива в соответствии с оценкой исследователя, если локальный/регионарный или контрлатеральный инвазивный рецидив согласно BICR уже произошел. Цистоскопию и цитологию (для индивидуумов с UTUC с мочевым пузырем) проводят при скрининге; через 3, 6, 9 и 12 месяцев; на C13D28 или EOT; затем каждые 6 месяцев вплоть до 24 месяцев, и затем ежегодно или до метастатического рецидива согласно BICR или метастатического рецидива согласно оценке исследователем, если локальный/регионарный или контрлатеральный инвазивный рецидив согласно BICR уже произошел. Индивидуумы, прекратившие лечение до окончания лечения по причинам, отличным от рецидива, должны продолжать проводить оценку эффективности согласно схеме оценки (таблица 3: схема оценки: взятие образцов для PK).

**[0255] QOL:** QOL индивидуума оценивают при скрининге и при каждом посещении вплоть до первого посещения для наблюдения через 6 месяцев после прекращения введения исследуемого лекарственного средства с использованием EORTC QLQ-C30 и EQ-5D.

**[0256] PK:** взятие образцов крови проводят на 1 сутки 1 курса перед введением дозы и через 4 часа ( $\pm 30$  мин) после введения дозы; на 21 сутки 1 курса перед введением дозы и через 4 часа ( $\pm 30$  мин) после введения дозы; и на 2 курсе и всех последующих курсах на 21 сутки до введения дозы и через 4 часа ( $\pm 30$  мин) после введения дозы. Измеряют концентрации в плазме инфигратиниба и его активных метаболитов. Также вычисляют фармакокинетический (PK) параметр  $C_{trough}$  и  $C_{max}$ .

**[0257] Безопасность:** оценку проводят при скрининге и при каждом посещении на протяжении периода лечения (см. таблицу 2) и вплоть до 30 суток после лечения: неблагоприятные явления (AE и серьезные AE [SAE]), клинические лабораторные тесты (кровь и моча), физикальное обследование, основные показатели жизнедеятельности и электрокардиограммы (ЭКГ), LVEF (ECHO или MUGA), ECOG, офтальмологическая оценка. Изображения, полученные при сканировании с использованием оптической когерентной микроскопии сетчатки (OCT), отправляют для BICR. AE и SAE оценивают через 30 суток после лечения.

Статистические методы

**[0258] Размер выборки:** Приблизительно 218 индивидуумов изначально случайным образом распределяют на группы лечения в этом испытании двойным слепым способом. Размер выборки может быть увеличен вплоть до всего 328 индивидуумов на основе результата промежуточного анализа с использованием подхода перспективной зоны адаптивного моделирования. Испытание начинается с группового последовательного плана с 1 промежуточным анализом при приблизительно 35 централизованно изученных событиях DFS (50% от первоначальной цели события). Предел Хайбиттла-Пето используют для границы эффективности с фиксированным односторонним альфа  $0,00005$ , затраченным на промежуточный анализ для централизованно изученной DFS, и остальной частью альфа (односторонний альфа  $=0,025$ ), затраченной на первичный анализ централизованно изученной DFS. Хотя граница эффективности является определенной для промежуточного анализа централизованно изученной DFS, испытание не останавливается на промежуточном анализе, если граница эффективности пересекается. Затратную функцию Лана Де-Метса, которая аппроксимируется к границам О'Брайна-Флеминга, используют для необязывающего критерия бесполезности. Предполагая, что рецидив заболевания произойдет у 46% индивидуумов в течение первых 2 лет и что ежегодная частота рецидива на третий год и далее для группы плацебо составит 5%, требуемый размер выборки согласно изначальному групповому последовательному плану составляет приблизительно 218 индивидуумов для достижения 70 централизованно изученных событий DFS. Это предположение справедливо при единообразном включении в исследование на 3 года, наблюдении в течение 1 года, ежегодной частотой выбывания 10% и отношении рисков (HR) 0,5. Размер выборки обеспечивает приблизительно 80% мощность для обнаружения различий в DFS, предполагая HR 0,5, на основе логарифмического рангового критерия, контролирующего ошибку типа I при одностороннем 0,025.

**[0259]** При промежуточном анализе в испытании используется подход перспективной зоны адаптивного моделирования для внесения поправки в размер выборки и цель события при необходимости. Детали способа адаптации размера выборки заранее указываются в плане адаптации. Если при промежуточном анализе не требуется адаптации размера выборки, испытание проектируют для достижения планируемого количества централизованно изученных событий DFS (70) через 4 года после рандомизации первого индивидуума. Если увеличение размера выборки считается необходимым, исходя из промежуточных результатов и подхода перспективной зоны, размер выборки/цель события увеличивают максимум на 50% (328/105). Если размер выборки увеличивают и цель события корректируют, тогда последующий анализ корректируют соответствующим образом во времени при достижении скорректированной конечной цели, и граница для тестирования централизованно изученной DFS при достижении скорректированной цели события основывается на первоначальной границе первоначального группового последовательного плана.

**[0260]** Анализ эффективности: первичный анализ эффективности проводят на

выборке пациентов с намерением лечиться (ИТТ), которая включает всех рандомизированных индивидуумов. Индивидуумов анализируют в соответствии с группой лечения, в которую они рандомизированы.

[0261] Для первичного конечного результата эффективности, статистику CHW на основе стратифицированного логарифмического рангового критерия (с использованием рандомизационных факторов стратификации за исключением типа заболевания [UTUC или UBC]) используют для контроля ошибок I типа в случае увеличения размера выборки в промежуточном анализе. Общепринятые стратифицированный логарифмический ранговый критерий используется для заключения о централизованно изученной DFS, если размер выборки не скорректирован при промежуточном анализе. Повторный доверительный интервал предоставляется для оцененного HR на основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

[0262] Для вторичных конечных результатов эффективности DFS (включая внутрипросветный рецидив низкого риска), MFS и OS, соблюдают процедуру тестирования с фиксированной последовательностью для контроля групповой ошибки I типа при уровне одностороннего 0,025.

[0263] DFS, включая внутрипросветный рецидив низкого риска, тестируют сначала, если критерий для централизованно изученной DFS является значимым, а затем проводят тест MFS, если как DFS, так и DFS, включающая внутрипросветный рецидив низкого риска, являются значимыми. Наконец, OS тестируют, если все из DFS, DFS, включающей внутрипросветный рецидив низкого риска, и MFS являются значимыми.

[0264] **Промежуточный анализ:** Один формальный промежуточный анализ DFS проводят после того, как произойдет 35 событий DFS.

[0265] При промежуточном анализе испытание не останавливают по причине эффективности, если граница эффективности для центрально изучаемой DFS пересекается.

[0266] Испытание может быть остановлено вследствие бесполезности при промежуточном анализе DFS, если граница бесполезности для тестирования централизованно изученной DFS пересекается. Граница бесполезности для остановки является необязывающей, чтобы позволить дополнительное изучение.

[0267] Если увеличение размера выборки сочтется необходимым на основе промежуточного результата DFS с использованием подхода перспективной зоны, размер выборки/цель события увеличивают максимум на 50% (328/105). Детали способа адаптации размера выборки предварительно указываются в отдельном плане адаптации.

**Пример 5: Исследование маркеров в очаге повреждения для перорального инфигрантиба (BGJ398) у пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с геномными изменениями FGFR3**

#### Схема испытания

[0268] Для участия в испытании были пригодными пациенты с клинической высокозлокачественной неинвазивной папиллярной уротелиальной карциномой, у которых произошел рецидив после предшествующего лечения посредством внутривезикулярного

введения бациллы Кальметта-Герена (BCG).

[0269] Статус изменения FGFR3 у пациентов определяли посредством тестирования ткани опухоли до лечения или архивной опухолевой ткани.

[0270] BGJ398 вводили перорально пригодным для включения пациентам в дозе 125 мг п/о с использованием схемы дозирования с 3 неделями лечения, 1 неделей без лечения (1 курс). Ответ определяли после 2 курсов лечения (через 7 недель) посредством цистоскопии и цитологии мочи. Пациентам с полным ответом предоставляли возможность продолжить терапию в течение дополнительных 11 месяцев.

#### Результаты

[0271] В это испытание было включено четыре пациента. У двоих пациентов было выявлено наличие мутации FGFR3 S249C, один пациент имел мутацию FGFR3 K650E, и один пациент имел слияние FGFR3-TACC3.

[0272] Три пациента продемонстрировали полный ответ в момент оценки 7 недель. У другого пациента был выявлен меньший очаг повреждения некротического внешнего вида после прекращения лечения через 4 недели.

[0273] Клинически значимая токсичность включала нарушения глаз, нарушения кожи и ногтей и повышение результатов тестирования функции печени (LFT). Двум из пациентов требовалось уменьшение дозы в результате токсичности. Два пациента прекратили лечение перед оценкой через 7 недель, один вследствие кожной токсичности, а другой вследствие гепатотоксичности. Другие два пациента продолжали лечение после полного ответа через 7 недель, однако в конечном итоге прекратили лечение после 3 и 4 курсов лечения (после 11 и 16 недель) в результате токсичности, воздействующей на зрение/кожу, и инфекции ногтей/мукозита, соответственно.

**Таблица 4: результаты испытания**

| <u>П</u><br><u>ациент</u> | <u>И</u><br><u>зменени</u><br><u>е FGFR3</u> | <u>Дли</u><br><u>тельность</u><br><u>лечения</u> | <u>От</u><br><u>вет</u> | <u>Свобо</u><br><u>дный</u> <u>от</u><br><u>заболевания</u><br><u>интервал</u> | <u>С</u><br><u>нижени</u><br><u>е дозы</u> | <u>Прич</u><br><u>ины</u><br><u>прекращени</u><br><u>я лечения</u> |
|---------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1                         | С<br>лияние<br>FGFR3-<br>TACC3               | 11<br>недель                                     | По<br>лный<br>ответ     | 6<br>месяцев<br>(LG<br>Ta)                                                     | С<br>2, С3:<br>100 мг                      | Болез<br>ненность<br>ногтей,<br>слабое<br>помутнение<br>зрения     |
| 2                         | F<br>GFR3<br>K650E                           | 6<br>недель                                      | По<br>лный<br>ответ     | 12<br>месяцев (LG<br>Ta)                                                       | Н<br>ет                                    | Повы<br>шение LFT                                                  |
| 3                         | F                                            | 4                                                | Не                      | 6+                                                                             | Н                                          | Эктоп                                                              |

|   |                        |                  |                         |                                            |                                         |                                         |
|---|------------------------|------------------|-------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|   | GFR3<br>S249C          | недели           | определен<br>о          | месяцев<br>(продолжае<br>тс<br>я)          | ет                                      | ическая<br>минерализац<br>ия            |
| 4 | F<br><br>GFR3<br>S249C | 16<br><br>недель | По<br><br>лный<br>ответ | 3+<br><br>месяца<br>(продолжае<br>тс<br>я) | С<br><br>3: 100 мг<br><br>С<br>4: 75 мг | Инфе<br><br>кция ногтей,<br><br>мукозит |

**Пример 6: Испытание переносимости и активности неоадьювантного инфигратиниба (BGJ398) при уротелиальной карциноме верхних мочевыводящих путей**

**Задачи испытания**

[0274] Первичная задача: оценить переносимость инфигратиниба у пациентов с низкоккачественной и высококкачественной не пригодной для лечения платиной уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей (UTUC).

[0275] Вторичные задачи включают: оценку переносимости инфигратиниба у индивидуумов со скоростью клуберулярной фильтрации (GFR) 30-44; оценку частоты объективного ответа (полный ответ (CR) и частичный ответ (PR)) на инфигратиниб после 2 курсов при UTUC с изменениями FGFR3 и без них; сопоставление изменения FGFR3 в опухолевой ткани (наличие/отсутствие, тип изменение и клональный статус) с ответом и рецидивом/тяжестью неблагоприятных явлений (AE), таких как гиперфосфатемия; рецидив в верхних мочевыводящих путях, мочевом пузыре и локальный/отдаленный рецидив в пределах 12 месяцев; функцию почек оценивают до лечения и после двух лечений.

[0276] Задачи включают: оценку внутриопухолевой гетерогенности, профилей экспрессии генов и изменений микроокружения опухоли с использованием секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) и масс-цитометрии (CyTOF) до и после лечения для идентификации потенциальных механизмов ответа и/или резистентности, и сопоставления с рецидивом/тяжестью AE; изменение FGFR3 в моче/смывах мочевыводящих путей в качестве потенциального биомаркера для детекции и определения ответа; внеклеточную ДНК (cf-ДНК) для детекции изменений FGFR3 и в качестве прогностического фактора ответа.

[0277] Первичный конечный результат: доля пациентов, неспособных завершить 2 курса лечения вследствие чрезмерной токсичности.

[0278] Вторичные конечные результаты включают процент пациентов, достигших объективного ответа (CR или PR) после 2 курсов инфигратиниба на основе патологической оценки. Картирование опухоли проводят посредством эндоскопической оценки и используют для равнения с патологическими данными для определения ответа.

[0279] Другие возможные конечные результаты включают:

**(1) Исследования опухоли:** scRNA-seq проводят для свежемороженнх опухолей с использованием платформы 10x Genomics. Определяют профиль гетерогенности

опухолевых клеток, экспрессии гена FGFR3 и микроокружения опухоли. Анализ всех биоинформатических данных проводят в Computational Biology Laboratory, Department of Genomic Medicine; тканевой микрочип (ТМА) конструируют из ткани FFPE (биоптат и конечный патологический образец) и изучают в иммунологических исследованиях с использованием CyTOF. Для пациентов с полным ответом без остаточной опухоли, для иммунных исследований используют основание наибольшей опухоли до лечения (на основе карты опухоли); приоритезация тканей: использование биоптата и патологической опухолевой ткани приоритизируется в следующем порядке и по источникам: 1. мутационный анализ (FFPE), 2. RNAseq (свежий/замороженный), 3. ТМА (FFPE).

**(2) Биомаркеры в моче:** предпочтительно собирают мочу, полученную естественным путем, но заменяют селективными смывами верхних мочевыводящих путей, когда моча, получаемая естественным образом, является недоступной или недостаточной. Мочу и кровь собирают в 3 момента времени (до лечения, после завершения лечения инфигратинибом/перед операцией и через 5 недель +/- 2 недели после операции). Обработку мочи проводят посредством установленных стандартных процедур обработки. Образцы хранят при -80°C, а затем отправляют в Fox Chase Cancer Center для дальнейшего анализа (лаборатория Dr. Phil Abbosh, с которым авторы изобретения сотрудничают, и МТА). Из образца мочи выделяют ДНК, а затем проверяют в отношении качества (как правило, с получением несколько микрограммов высокомолекулярной ДНК). ДНК также выделяют из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) перед началом терапии для применения в качестве эталонного образца зародышевого типа. ДНК зародышевого типа и в моменты времени до/после лечения/после операции, подвергают секвенированию последнего поколения с использованием платформы HaloPlexHS с целевой глубиной 1000X, охватывающей 54 хорошо охарактеризованных генов злокачественной опухоли. У пациентов с уротелиальной карциномой происходит обогащение этих генов (включая FGFR3). HaloPlexHS использует единичные молекулярные метки до амплификации для фильтрации ошибок taq, происходящих в ходе ПЦР, таким образом, значительно повышая мощность детекции редких аллелей. В предварительных экспериментах было подтверждено, что этот подход является в высокой степени чувствительным и точным, выявляя >60% мутаций опухолевой ткани в моче и идентифицируя дополнительные мутации в моче, которые не были обнаружены в ткани. Мочу охарактеризовывают в отношении горячих точек FGFR3 или других миссенс-вариантов, и их частоту вариантного аллеля отслеживают в образцах, полученных в различные моменты времени. Присутствие точковых мутаций в моче до лечения коррелирует с патологическим ответом в качестве априорного прогностического биомаркера. Отдельно, устранение после лечения всех мутаций, обнаруженных до лечения, коррелирует с инфигратинибом и после хирургической операции с патологическим ответом в качестве апостериорного биомаркера. Корреляцию определяют с использованием точного критерия Фишера для обоих анализов.

**(3) Внеклеточная ДНК (cf-ДНК):** для анализа ассоциации cf-ДНК с ответом

проводят взятие крови в момент включения в испытание и после лечения/до операции (30 мл в каждый момент времени). Эти образцы обрабатывают и хранят, пока испытания с опухолями не завершатся и результаты не станут доступными. Из всех пациентов, идентифицированных как имеющие изменения FGFR3 в опухоли, 5 случайным образом отбирают для анализа их cf-ДНК на исходном уровне; если обнаруживается, что 3 или более имеют поддающиеся детекции изменения FGFR3, тогда используют вплоть до 5 дополнительных образцов пациентов исходного уровня. У тех из них, у которых обнаруживают поддающиеся обнаружению изменения FGFR3 в их cf-ДНК на исходном уровне, проводят анализ во второй момент времени. Затем эти результаты сопоставляют с нагрузкой заболеванием, патологическими данными, стадией, объективным ответом и иммунными коррелятами. Для cf-ДНК пользуются доступностью панели жидкостной биопсии из 70 генов (LBP-70). Валидированную панель на основе секвенирования последнего поколения (NGS) исследуют в MD Anderson Department of Pathology and Laboratory Medicine. Взятие периферической крови проводят в пробирки Streck, предназначенные для уменьшения примешивания к циркулирующей cf-ДНК клеточной ДНК из клеток крови в ходе транспортировки. Панель NGS конструируют для детекции однонуклеотидных вариантов (SNV) и мелких инсерций-делеций (Indel) во всех 70 генах, включенных в панель. Кроме того, также можно выявлять амплификации (варианты числа копий; CNV) и слияния (транслокации), вовлекающие отдельные гены. В частности, в отношении этого испытания, панель способна обнаруживать мутации/инсерции-делеции, амплификации и слияния FGFR3. Для всестороннего теста с использованием жидкостной биопсии используется технология молекулярных штрих-кодов и усложненные алгоритмы детекции ошибок для обеспечения чувствительной и точной детекции мутаций на низких уровнях.

#### Схема исследования

**[0280]** Пациенты, у которых запланирована хирургическая резекция с нефроуретерэктомией или уретерэктомией, имеющие адекватные биоптаты для исследований биомаркеров и не являющиеся кандидатами для неоадьювантной химиотерапии (низкозлокачественное заболевание или высокозлокачественное не пригодное для лечения платиной заболевание) принимают инфигратиниб в течение 2 курсов (1 курс=3 недели с лечением, 1 неделя без лечения), а затем проходят нефроуретерэктомию или уретерэктомию. Пациентов непрерывно подвергают мониторингу в отношении безопасности и переносимости. Избыточные опухолевые и нормальные ткани собираются для исследований биомаркеров в момент хирургической резекции уполномоченным патологом GU испытания. Биоптаты до лечения оценивают в отношении изменений FGFR3, и ткань хирургического образца оценивают в отношении объективного ответа на лечение (полный ответ и частичный ответ, по сравнению с эндоскопической оценкой до лечения с использованием картирования опухоли); затем наличие изменений FGFR3 сопоставляют с объективным ответом.

**[0281]** Дозировка: все пациенты принимают инфигратиниб 125 мг перорально один



раз в сутки (QD) с использованием схемы 3 недели с лечением, 1 неделя без лечения для каждого курса лечения в течение 28 суток, которую повторяют на протяжении всего 2 курсов. Хирургическую операцию проводят на 8-9 неделях.

**[0282]** Количество индивидуумов: первоначально для участия в исследовании планируется включение 20 индивидуумов.

#### Критерии включения

**[0283]** Пригодные для включения в испытание индивидуумы удовлетворяют всем из следующих критериев:

1. Индивидуумы имеют низкоккачественную UTUC с запланированной нефроуретерэктомией или уретерэктомией, или высококкачественную UTUC, и не являются пригодными для неоадьювантной химиотерапии цисплатином вследствие медицинских сопутствующих состояний (например, дисфункция сердца, снижение слуха, GFR <50) или на основе прогнозирования риска <49% не ограниченного органом заболевания в соответствии с клинической номограммой (Petros F. et al., Urol. Oncol., 2018).

2. Индивидуумы имеют адекватный биоптат ткани, доступный для мутационного анализа, как определяет патологи испытания перед включением в испытание.

3. Индивидуумы имеют статус общего состояния Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) 0-2.

4. Индивидуумы выздоровели от АЕ предшествующей системной противораковой терапии до исходного уровня или степени 1, за исключением алопеции.

#### Критерии исключения

**[0284]** Пригодные для включения индивидуумы не удовлетворяют никакому из следующих критериев:

1. Индивидуумы имеют в анамнезе другую первичную злокачественную опухоль в пределах 3 лет за исключением: а. адекватно вылеченной карциномы шейки матки *in situ* или немеланомной карциномы кожи, б. любой другой не подвергнутой лечению злокачественной опухоли, соотнесенной лечащим врачом имеющей низкий риск прогрессирования в ходе периода испытания (например, рак предстательной железы низкого или промежуточного риска), с. вылеченной злокачественной опухоли, для которой не ожидается, что она рецидивирует или потребует лечения в ходе испытания.

2. Индивидуумы имеют неконтролируемый рак мочевого пузыря. Пациенты с раком мочевого пузыря должны иметь мочевой пузырь, вылеченный от заболевания посредством трансуретральной резекции перед началом лечения и не должны нуждаться в системной терапии или цистэктомии.

3. Индивидуумы имеют на текущий момент признаки нарушений роговицы или сетчатки/кератопатии, включающих, но не ограничивающихся ими, буллезную/лентоподобную кератопатию, воспаление или изъязвление, кератоконъюнктивит, подтвержденный посредством офтальмологического обследования. Индивидуумы с бессимптомными офтальмологическими состояниями, оцененными исследователями как имеющие минимальный риск для участия в исследовании, могут быть

включены в испытание.

4. Индивидуумы имеют в анамнезе и/или на текущий момент признаки обширной кальцификации тканей, включая, но не ограничиваясь ими, мягкие ткани, почки, кишечник, сосуды, миокард и легкие, за исключением кальцифицированных лимфатических узлов, незначительных кальцификатов в легочной паренхиме, мелких кальцификаций почечных кист или камней, и бессимптомной кальцификации коронарных артерий.

5. Индивидуумы имеют нарушение желудочно-кишечной (ЖКТ) функции или заболевание ЖКТ, которые могут значительно изменить всасывание перорального инфигратиниба (например, активные язвенные заболевания, неконтролируемая тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, резекция тонкого кишечника).

6. Индивидуумы имеют на текущий момент эндокринные изменения гомеостаза кальция/фосфата, например, нарушения паращитовидной железы, паратиреоидэктомию в анамнезе, лизис опухоли, кальциноз опухоли и т.д.

7. Индивидуумам проводится на текущий момент лечение средствами, о которых известно, что они являются сильнодействующими индукторами или ингибиторами CYP3A4, и лекарственными средствами, которые повышают сывороточную концентрацию фосфора и/или кальция. Не допускается, чтобы индивидууму вводились фермент-индуцирующие противоэпилептические лекарственные средства, включая карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал и примидон.

8. Индивидуумы употребляли грейпфрут, грейпфрутовый сок, гибриды грейпфрута, гранат, карамболы, помело или горькие апельсины или продукты, содержащие сок этих фруктов, в пределах 7 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

9. Индивидуумы принимают медикаменты, о которых известно, что они продлевают интервал QT и/или ассоциированы с риском трепетания-мерцания (TdP), в пределах 7 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

10. Индивидуумы принимали амиодарон в пределах 90 суток перед первой дозой исследуемого лекарственного средства.

11. Индивидуумы на текущий момент применяют терапевтические дозы варфарина натрия или любых других антикоагулянтов, являющихся производными коумадина, или применяют прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан) или ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан), которые в основном метаболизируются CYP3A4. Гепарин и/или низкомолекулярные гепарины или прямые ингибиторы тромбина и/или ингибиторы фактора Ха, которые не метаболизируются CYP3A4 (например, дабигатран, эдоксабан) допускаются.

12. Индивидуумы имеют недостаточную функцию костного мозга:

(а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC)  $<1000/\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$ )

(b) тромбоциты  $<75000/\text{мм}^3$  ( $<75 \times 10^9/\text{л}$ )

(с) гемоглобин  $<9,0$  г/дл.

13. Индивидуумы имеют недостаточную функцию печени и почек:

(а) общий билирубин  $>1,5 \times$  верхняя граница нормы (ULN) (кроме документально

подтвержденного синдрома Гилберта, и тогда только при одобрении медицинским наблюдателем испытания).

(b) уровень аспартатаминотрансферазы/сывороточной глутаминовой-щавелевоуксусной трансаминазы (AST/SGOT) и аланинаминотрансферазы/сывороточной глутаминовой-пировиноградной трансаминазы (ALT/SGPT)  $> 2,5 \times \text{ULN}$  (AST и ALT  $> 5 \times \text{ULN}$  в присутствии вовлечения печени в холангиокарциному)

(c) вычисленный или измеренный клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин

14. Индивидуумы имеют амилазу или липазу  $> 2,0 \times \text{ULN}$ .

15. Индивидуумы имеют аномальный гомеостаз кальций-фосфат:

(a) неорганический фосфор за пределами локальных нормальных пределов

(b) общий скорректированный сывороточный кальций за пределами локальных нормальных пределов.

16. Индивидуумы имеют клинически значимое заболевание сердца, включая любое из следующих:

(a) застойная сердечная недостаточность, требующая лечения (степень согласно Нью-йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]  $\geq 2$ ), фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $< 50\%$  или локальный нижний предел нормы при определении посредством эхокардиографии (ЕЧО), или неконтролируемая гипертензия (см. руководство Европейского общества Кардиологии и Европейского общества гипертензии),

(b) наличие желудочковых аритмий согласно общим терминологическим критериям неблагоприятных явлений (версия 5.0 или более поздняя) степени  $\geq 2$ , фибрилляция предсердий, брадикардия или нарушение проводимости,

(c) нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда за  $\leq 3$  месяцев до первой дозы исследуемого лекарственного средства,

(d) QTcF  $> 470$  мс (мужчины и женщины). Примечание: если QTcF равен  $> 470$  мс на первой электрокардиограмме (ЭКГ), должно быть проведено всего 3 ЭКГ, разделенных интервалом по меньшей мере 5 минут. Если средний из этих 3 последовательных результатов для QTcF составляет  $\leq 470$  мс, индивидуум является пригодным в этом отношении.

(e) врожденный синдром длинного QT в анамнезе.

17. У индивидуума недавно ( $\leq 3$  месяцев) произошла транзиторная ишемическая атака или инсульт.

18. Снижение суха степени  $\geq 2$  согласно СТCAE (v5.0)

19. Невропатия степени  $\geq 2$  согласно СТCAE (v5.0)

20. Для женщин, наличие беременности или кормление грудью (лактация), где беременность определяют как состояние женщины после зачатия и до завершения гестации, подтвержденное положительным уровнем человеческого хорионического гонадотропин в лабораторном тесте моче или крови.

**[0285]** Пероральный инфигратиниб 125 мг QD вводят индивидуумам (вводимый в качестве одной 100-мг капсулы и одной 25-мг капсулы) с использованием схемы "3 недели

с лечением, 1 неделя без лечения" для каждого курса лечения из 28 суток. Для каждого из них проводили два курса из 28 суток с использованием схемы "недели с лечением, 1 неделя без лечения".

**[0286] Безопасность:** оценка безопасности основана на сообщении АЕ, лабораторных параметрах, основных показателях жизнедеятельности, физикальном обследовании, ЭКГ с 12 отведениями и офтальмологической оценке. Переносимость оценивают на основе встречаемости АЕ, приведших к прекращению лечения исследуемым лекарственным средством.

**[0287] Эффективность:** ответ опухоли оценивают путем сравнения картирования опухоли в момент эндоскопической оценки перед лечением с использованием патологических данных в хирургическом образце.

**[0288] Первичная задача:** первичной задачей была оценка безопасности и переносимости инфигратиниба в качестве неоадьювантной терапии. В исследование включают вплоть до 20 пациентов. Испытание оценивает долю пациентов, которые неспособны завершить лечение (прекращение перед завершением 2 курсов лечения) вследствие токсичности, вместе с 90% точным доверительным интервалом. Токсичность заносят в таблицу с использованием частоты и процента в зависимости от степени и их отношения к лечению. Предполагая прекращение вследствие чрезмерной токсичности 30%, 90% доверительный интервал будет составлять (13,1%, 46,9%) с размером выборки 20.

**[0289]** Данные токсичности обобщают для всей группы пациентов и для пациентов с  $eGFR \geq 50$  и  $eGFR$  [т.е. 30-49] по отдельности. Анализ безопасности включает всех пациентов, которым вводили по меньшей мере одну дозу инфигратиниба.

**[0290] Мониторинг безопасности:** в испытании проводится мониторинг встречаемости случаев, когда лечение не завершается вследствие чрезмерной токсичности с использованием этого правила мониторинга. Оно представляет собой остановку испытания рано, если  $\text{Prob}(P_{\text{tox}} > 0,3 \mid \text{данные}) > 0,85$ . Здесь  $P_{\text{tox}}$  обозначает долю пациентов, неспособных завершить лечение. Соответствующие границы остановки представляют собой границы, где испытание прекращается рано, если в какой-либо момент времени наблюдается, что  $(n \text{ пациентов, не завершивших лечение вследствие чрезмерной токсичности} / N \text{ подвергнутых лечению пациентов}) \geq 3/5, 4/(6-8), 5/(9-10), 6/(11-13), 7/(14-16) \text{ и } 8/(17-19)$ . Это правило остановки применяется для каждой группы  $eGFR \geq 45$  и  $eGFR$  30-44 отдельно, так что участие в испытании останавливается только для задействованной группы GFR.

**[0291] Вторичная задача (эффективность):** вторичным конечным результатом эффективности является объективный ответ после 2 курсов лечения инфигратинибом. Частота объективных ответов оценивается вместе с 90% доверительным интервалом для всей группы пациентов и для пациентов с изменениями FGFR3 или без них. Для изучения отличий в ответе между двумя группами пациентов используют точный критерий Фишера.

**[0292] Вторичная задача (другой вторичный анализ и предварительный анализ):** описательную статистику используют для обобщения количественных

результатов в качестве непрерывных переменных, и для обобщения категориальных переменных используют частоту и процент вместе с 95% CI. Для изучения ассоциации между объективным ответом и вторичными результатами, например, cf-ДНК, экспрессией маркеров, типом изменения FGFR3, используют критерий суммы рангов Уилкоксона и точный критерий Фишера. Те же способы также используются для изучения ассоциации АЕ, таких как гиперфосфатемия, с ответом. Рецидив через 12 месяцев обобщают с использованием доли и 90% доверительного интервала в качестве бинарного результата и оценивают с использованием способа Каплана-Мейера в качестве переменной времени до события. Все анализы проводят для всех пациентов и для пациентов, стратифицированных как имеющие или не имеющие изменения FGFR3.

**[0293] Размер выборки:** 20 участников.

**[0294] Анализ безопасности:** все детали планируемого статистического анализа включают в план статистического анализа.

**Пример 7: Испытание инфигратиниба (BGJ398) при уротелиальной карциноме верхних мочевыводящих путей по сравнению с уротелиальной карциномой мочевого пузыря и ассоциация с данными всестороннего определения геномного профиля/внеклеточной ДНК**

#### Задачи

**[0295]** Определить, существуют ли отличия в активности инфигратиниба при уротелиальной карциноме верхних мочевыводящих путей (UTUC) и уротелиальной карциноме мочевого пузыря (UCB), учитывая различные биологические характеристики UTUC и UCB.

**[0296]** Определить, различаются ли UTUC и UCB их геномными профилями у пациентов с развернутой или метастазирующей уротелиальной карциномой, посредством охарактеризации опухолевой ткани и внеклеточной ДНК (cf-ДНК).

#### Схема испытания

**[0297]** Пригодные для включения пациенты имели метастатическую уротелиальную карциному с активирующими мутациями/слияниями *FGFR3* и предшествующую химиотерапию на основе платины, если только она не была противопоказана.

**[0298]** Пациенты принимали 125 мг инфигратиниба посредством перорального введения один раз в сутки с использованием режима дозирования 3 недели с лечением/1 неделя без лечения.

**[0299]** Проводили охарактеризацию общей частоты ответа (ORR: CR+PR) и частоты контроля заболевания (DCR; CR+PR+SD) у пациентов с UCB и UTUC.

**[0300]** Определение геномного профиля у пациентов с UCB и UTUC проводили с использованием ДНК, выделенной из опухолевой ткани FFPE и плазмы (cf-ДНК), полученных перед лечением:

- Всестороннее определение геномного профиля опухолевой ткани (Foundation Medicine; Cambridge, MA) использовали для пациентов для включения в испытание пациентов с генетическими изменениями в *FGFR3*.

- Внеклеточную ДНК (cf-ДНК), полученную из крови перед лечением, оценивали посредством секвенирования последнего поколения с использованием панели из 600 генов (Novartis Labs).

Исходные характеристики пациентов, которые участвовали в испытании, представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Исходные характеристики пациентов**

| <b>Характеристика</b>                        | <b>UTUC<br/>(n=8)</b> | <b>UCB<br/>(n=59)</b> | <b>Итого<br/>(n=67)</b> |
|----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Возраст</b>                               |                       |                       |                         |
| <65 лет                                      | 4<br>(50,0)           | 25<br>(42,4)          | 29 (43,3)               |
| ≥65 лет                                      | 4<br>(50,0)           | 34<br>(57,6)          | 38 (56,7)               |
| <b>Висцеральное заболевание, n (%)</b>       |                       |                       |                         |
| Легкое                                       | 5<br>(62,5)           | 36<br>(61,0)          | 41 (61,2)               |
| Печень                                       | 2<br>(25,0)           | 23<br>(39,0)          | 25 (37,3)               |
| <b>Метастазы в лимфатические узлы, n (%)</b> |                       |                       |                         |
| Да                                           | 2<br>(25,0)           | 26<br>(44,1)          | 19 (28,4)               |
| Нео                                          | 6<br>(75,0)           | 33<br>(55,9)          | 46 (68,7)               |
| <b>Метастазы в кости, n (%)</b>              |                       |                       |                         |
| Да                                           | 3<br>(37,5)           | 23<br>(39,0)          | 25 (37,3)               |
| Нет                                          | 5<br>(62,5)           | 36<br>(61,0)          | 40 (59,7)               |

**[0301]** Отличающуюся частоту мутаций R248C и S249C во внеклеточных Ig-подобных доменах FGFR3 наблюдали в UTUC по сравнению с UCB (фиг.1A и 1B, соответственно). Мутации вне Ig-подобных доменов наблюдали при UCB, но не при UTUC.

**[0302]** Обобщение сравнения эффективности предшествующей терапии злокачественной опухоли у пациентов с UTUC или UCB представлено в таблице 6.

**Таблица 6. Обобщение эффективности для предшествующих способов терапии**

## злокачественной опухоли

|                                                                                      | UTUC<br>(n=8) | UCB<br>(n=59) | Итого<br>(n=67) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| <b>Общее количество линий предшествующей терапии, n (%)</b>                          |               |               |                 |
| 0                                                                                    | 0             | 13<br>(22,0)  | 13<br>(19,4)    |
| 1                                                                                    | 5 (62,5)      | 19<br>(32,2)  | 24<br>(35,8)    |
| ≥2                                                                                   | 3 (37,5)      | 27<br>(45,7)  | 30<br>(44,8)    |
| <b>Общее количество предшествующих режимов против злокачественной опухоли, n (%)</b> |               |               |                 |
| 0                                                                                    | 0             | 1 (1,7)       | 1 (1,5)         |
| 1                                                                                    | 2 (25,0)      | 17<br>(28,8)  | 19<br>(28,4)    |
| ≥2                                                                                   | 6 (75,0)      | 41<br>(67,8)  | 47<br>(70,1)    |
| <b>Наилучший ответ на предшествующий режим против злокачественной опухоли, n (%)</b> |               |               |                 |
| Полный ответ (подтвержденный)                                                        | 0             | 1 (1,7)       | 1 (1,5)         |
| Полный ответ (не подтвержденный)                                                     | 0             | 1 (1,7)       | 1 (1,5)         |
| Частичный ответ                                                                      | 2 (25,0)      | 8 (13,6)      | 10<br>(14,9)    |
| Стабильное заболевание                                                               | 2 (25,0)      | 21<br>(35,6)  | 23<br>(34,3)    |
| Прогрессирующее заболевание                                                          | 2 (25,0)      | 14<br>(23,7)  | 16<br>(23,9)    |
| Отсутствует                                                                          | 2 (25,0)      | 14<br>(23,7)  | 16<br>(23,9)    |

[0303] Обобщение испытания, сравнивающего эффективность инфигратиниба у

пациентов с UTUC или UCB, представлено в таблице 7. На фиг.2 и фиг.3 приводится наложение частот выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, соответственно, для пациентов, которых лечили инфигратинибом.

**Таблица 7. Обобщение эффективности инфигратиниба**

|                                                                                          | <b>UTU</b><br><b>C (n=8)</b> | <b>UCB</b><br><b>(n=59)</b> | <b>Все</b><br><b>(n=67)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Оценка ответа, n (%)</b>                                                              |                              |                             |                             |
| Полный ответ (CR), подтвержденный                                                        | 1<br>(12,5)                  | 0                           | 1<br>(1,5)                  |
| Частичный ответ (PR),<br>подтвержденный                                                  | 3<br>(37,5)                  | 13<br>(22,0)                | 16<br>(23,9)                |
| CR/PR, неподтвержденный                                                                  | 1<br>(12,5)                  | 10<br>(16,9)                | 11<br>(16,4)                |
| Стабильное заболевание (SD)                                                              | 4<br>(50,0)                  | 22<br>(37,3)                | 26<br>(38,8)                |
| Прогрессирующее заболевание                                                              | 0                            | 18<br>(30,5)                | 18<br>(26,9)                |
| Неизвестно/не проводилась                                                                | 0                            | 6<br>(10,2)                 | 6<br>(9,0)                  |
| <b>Подтвержденный объективный<br/>ответ (CR или PR), n (%)</b>                           | <b>4</b><br><b>(50,0)</b>    | <b>13</b><br><b>(22,0)</b>  | <b>17</b><br><b>(25,5)</b>  |
| цензурированный <sup>a</sup>                                                             | 1<br>(25,0)                  | 3<br>(23,1)                 | 4<br>(23,5)                 |
| 95% CI                                                                                   | 15,7-<br>84,3                | 12,3-<br>34,7               | 15,5-<br>37,5               |
| <b>Наилучший общий ответ (CR или<br/>PR, подтвержденный/неподтвержденный),<br/>n (%)</b> | <b>5</b><br><b>(62,5)</b>    | <b>23</b><br><b>(39,0)</b>  | <b>28</b><br><b>(41,8)</b>  |
| 95% CI                                                                                   | 24,5-<br>91,5                | 26,5-<br>52,6               | 29,8-<br>54,5               |
| <b>Скорость контроля заболевания<br/>(CR/PR или SD), n (%)</b>                           | <b>8</b><br><b>(100,0)</b>   | <b>35</b><br><b>(59,3)</b>  | <b>43</b><br><b>(64,2)</b>  |
| 95% CI                                                                                   | 63,1-<br>100,0               | 45,7-<br>71,9               | 51,5-<br>75,5               |
| <b>Срединная длительность ответа,</b>                                                    | <b>6,77</b>                  | <b>5,04</b>                 | <b>5,62</b>                 |



|               |                  |                 |                   |
|---------------|------------------|-----------------|-------------------|
| <b>месяцы</b> |                  |                 |                   |
| Диапазон      | 3,32+<br>- 11,01 | 2,33+<br>- 8,08 | 2,33<br>+ - 11,01 |

<sup>a</sup>Пациенты, которые имеют подтвержденный объективный ответ без оценки прогрессирования заболевания/смерти заболевания включены в качестве "цензурированных"<sup>2</sup>

**[0304]** Пациент 0507\_00103 (см. таблицу 7 для пациента с UTUC с полным ответом): женщина в возрасте 62 с UTUC стадии III (целевые очаги в легком и средостении и нецелевые узлы в легком на исходном уровне). Она начала лечение инфигратинибом 125 мг 3 недели с лечением/1 неделя без лечения 29 мая 2013 года и продолжает лечение (50 мг 3 недели с лечением/1 неделя без лечения). CR начался 19 августа 2016 года и продолжается.

**[0305]** Обобщение возникших в ходе лечения неблагоприятных явлений (TEAE), наблюдаемых в ходе исследования, представлено в таблице 8.

**Таблица 8. Обобщение TEAE**

| <b>n (%)</b>                                      | <b>UTUC<br/>(n=8)</b> | <b>UCB<br/>(n=59)</b> | <b>Total<br/>(n=67)</b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Любые TEAE</b>                                 | <b>8<br/>(100,0)</b>  | <b>58<br/>(98,3)</b>  | <b>66<br/>(98,5)</b>    |
| Степень 3/4                                       | 5 (62,5)              | 41<br>(69,5)          | 46<br>(68,7)            |
| Серьезные                                         | 1 (12,5)              | 23<br>(39,0)          | 24<br>(35,8)            |
| Связанные с лечением                              | 8<br>(100,0)          | 56<br>(94,9)          | 64<br>(95,5)            |
| Серьезные связанные с лечением                    | 1 (12,5)              | 3 (5,1)               | 4 (6,0)                 |
| Приведшие к прекращению лечения                   | 2 (25,0)              | 8 (13,6)              | 10<br>(14,9)            |
| Приведшие к прерыванию дозирования/коррекции дозы | 8<br>(100,0)          | 45<br>(76,3)          | 53<br>(79,1)            |

**[0306]** Было обнаружено, что среди большинства генов частота вариантного аллеля (VAF) в cf-ДНК была более высокой при UCB, чем при UTUC (фиг.4). Более высокая VAF в cf-ДНК, наблюдаемая при UCB, указывает на то, что пациенты с UCB могут иметь более высокую нагрузку заболеванием или отличающиеся механизмы метастазирования по сравнению с UTUC.

**[0307]** Срединная VAF для геномных изменений FGFR3 была более высокой в

опухолевой ткани и cf-ДНК у пациентов с UCS по сравнению с пациентами с UTUC (фиг.5).

**[0308]** Изменения FGFR3 были согласованными у 30/38 (79%) пациентов как с опухолевой тканью, так и с cf-ДНК при скрининге. Более комплексный геномный профиль с повышенной мутационной нагрузкой наблюдали в cf-ДНК от пациентов с UCS по сравнению с пациентами с UTUC (фиг.6). Пациент с UTUC с высокой мутационной нагрузкой ( $\square$ ), вероятно, имеет дефицит репарации несоответствий вследствие мутации со сдвигом рамки считывания в MSH2.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

**[0309]** В настоящей заявке приводятся ссылки на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылок. Если существует противоречие между какими-либо из включенных ссылок и настоящим описанием, настоящее описание имеет преимущество. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к уровню техники, может быть явно исключен из любых одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области, они могут быть исключены, даже если исключение явно не указано в настоящем описании. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с уровнем техники.

#### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

**[0310]** Изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных характеристик. Таким образом, вышеуказанные варианты осуществления во всех отношениях являются иллюстративными, а не ограничивающими изобретение, описанное в настоящем описании. Таким образом, объем изобретения определяется прилагаемой формулой, а не вышеуказанным описанием, и подразумевается, что все изменения, которые входят в пределы значения и диапазона эквивалентности пунктов формулы изобретения охватываются им.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

3. Способ по п.1, где уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

4. Способ по любому из пп.1-3, где для пациента не является пригодным лечение посредством химиотерапии на основе цисплатина.

5. Способ по любому из пп.1-3, где пациенту ранее проводили химиотерапию на основе цисплатина, но он имеет остаточную карциному.

6. Способ по любому из пп.1-5, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли происходит после нефроуретерэктомии или дистальной уретерэктомии.

7. Способ по любому из пп.1-6, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту имеет более высокую эффективность при лечении уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей по сравнению с лечением уротелиальной карциномы мочевого пузыря путем введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

8. Способ лечения карциномы уротелия у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где пациенту ранее была проведена нефроуретерэктомия, дистальная уретерэктомия или цистэктомия.

9. Способ по п.8, где уротелиальная карцинома представляет собой инвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальную карциному мочевого пузыря.

10. Способ по п.8, где уротелиальная карцинома представляет собой неинвазивную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей или уротелиальную карциному мочевого пузыря.

11. Способ по п.8 или 9, где для пациента не является пригодным лечение химиотерапией на основе цисплатина.

12. Способ по п.8 или 9, где пациенту ранее проводили химиотерапию на основе цисплатина, но он имеет остаточную карциному.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой

соли один раз в сутки.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели.

15. Способ по п.13 или 14, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг.

16. Способ по п.13 или 14, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

17. Способ по любому из пп. 1-12, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту посредством локального введения.

18. Способ по любому из пп.1-16, где уротелиальная карцинома является гистологически или цитологически подтвержденной.

19. Способ по любому из пп.1-18, где уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3, перестройку генов или слияние генов.

20. Способ по любому из пп.1-15, где уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3.

21. Способ по п.20, где мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q и их комбинаций.

22. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где у пациента произошел рецидив мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после предшествующего проведения другой терапии.

23. Способ по п.22, где предшествующее проведение другой терапии представляет собой терапию мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

24. Способ по п.22 или 23, где предшествующее проведение другой терапии представляет собой введение иммунотерапевтического средства.

25. Способ по п.24, где предшествующее введение иммунотерапевтического средства представляет собой режим, включающий бациллу Кальметта-Герена.

26. Способ по любому из пп.22-25, где мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3, перестройку генов или слияние генов.

27. Способ по любому из пп.22-26, где мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет мутацию FGFR3.

28. Способ по п.27, где мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 K650E, FGFR3 S249C, FGFR3 R248C, FGFR3 Y375C, FGFR3 G372C, FGFR3 S373C, FGFR3 A393E, FGFR3 A371A, FGFR3 I378C, FGFR3 L379L, FGFR3 G382R и их комбинаций.

29. Способ по любому из пп.22-26, где мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря имеет слияние гена FGFR3.

30. Способ по п.29, где слияние гена FGFR3 включает слияние гена FGFR3 с партнером TACC3.

31. Способ по любому из пп.22-30, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки.

32. Способ по любому из пп.22-31, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели.

33. Способ по п.31 или 32, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг.

34. Способ по п.31 или 32, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

35. Способ по любому из пп.31-34, где пациенту перорально вводят приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ по любому из пп.22-30, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту посредством локального введения.

37. Способ по п.36, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту внутрь мочевого пузыря.

38. Способ по п.36 или 37, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют посредством установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в мочевой пузырь пациента.

39. Способ по п.36 или 37, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в уретру пациента.

40. Способ по п.36 или 37, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли доставляют путем установки имплантируемого устройства контролируемого высвобождения в почечную лоханку пациента.

41. Способ по любому из пп.38-40, где имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой двухпросветную силиконовую трубку, содержащую сверхэластичную проволочную форму.

42. Способ по любому из пп.38-40, где имплантируемое устройство контролируемого высвобождения представляет собой гель.

43. Способ по любому из пп.22-42, причем способ дополнительно включает введение эффективного количества второго терапевтического средства пациенту.

44. Способ по п.43, где эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту посредством локального введения.

45. Способ по п.43 или 44, где эффективное количество второго терапевтического средства вводят пациенту внутрь мочевого пузыря.

46. Способ по любому из пп.43-45, где второе терапевтическое средство представляет собой гемцитабин или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Способ лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

48. Способ по п.47, где уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей имеет мутацию FGFR3, перестройку гена FGFR3 или слияние гена FGFR3.

49. Способ лечения пациента, нуждающегося в этом, имеющего уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей по меньшей мере с одной мутацией FGFR3, перестройкой гена FGFR3 или слиянием гена FGFR3, причем способ включает:

(i) получение образца от пациента;

(ii) анализ образца в отношении наличия по меньшей мере одной мутации FGFR3, перестройки гена FGFR3 или слияния гена FGFR3; и

(iii) введение пациенту эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли

где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в качестве неоадьювантной терапии.

50. Способ по п.48 или 49, где уротелиальная карцинома имеет мутацию FGFR3.

51. Способ по п.50, где мутация FGFR3 выбрана из группы, состоящей из FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G372C, FGFR3 A393E, FGFR3 Y375C, FGFR3 K652M/T, FGFR3 K652E/Q и их комбинаций.

52. Способ по любому из пп.47-51, где уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой низкоккачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

53. Способ по п.47-51, где уротелиальная карцинома верхних мочевыводящих путей представляет собой высококачественную уротелиальную карциному верхних мочевыводящих путей.

54. Способ по любому из пп.47-53, где для пациента не является пригодным лечение посредством неоадьювантной химиотерапии на основе цисплатина.

55. Способ по любому из пп.47-54, где введение эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает пероральное введение приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки.

56. Способ по любому из пп.47-55, где введение эффективного количества

инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли включает курс из 28 суток, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят перорально один раз в сутки пациенту в течение 3 недель подряд и инфигратиниб не вводят в течение 1 недели.

57. Способ по п.56, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту в течение двух последовательных курсов из 28 суток.

58. Способ по любому из пп.55-57, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы 100 мг и единичной дозы 25 мг.

59. Способ по любому из пп.55-57, где приблизительно 125 мг инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли предоставляют в качестве единичной дозы.

60. Способ по любому из пп.49-54, где эффективное количество инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли вводят пациенту посредством локального введения.

61. Способ по любому из пп.47-59, дополнительно включающий проведение у пациента нефроуретерэктомии или уретерэктомии в пределах 8 недель от начала неоадьювантной терапии.

62. Способ идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения генной экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3,

где выявление изменения уровня экспрессии по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 по сравнению с исходным показателем экспрессии гена указывает на ответ пациента на лечение, и

где исходный показатель экспрессии гена представляет собой экспрессию гена, измеренную у пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его

фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ идентификации пациента для лечения уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей эффективным количеством инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где выявление по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на то, что пациент является кандидатом для лечения, и

где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.

65. Способ мониторинга ответа пациента на лечение уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей посредством эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

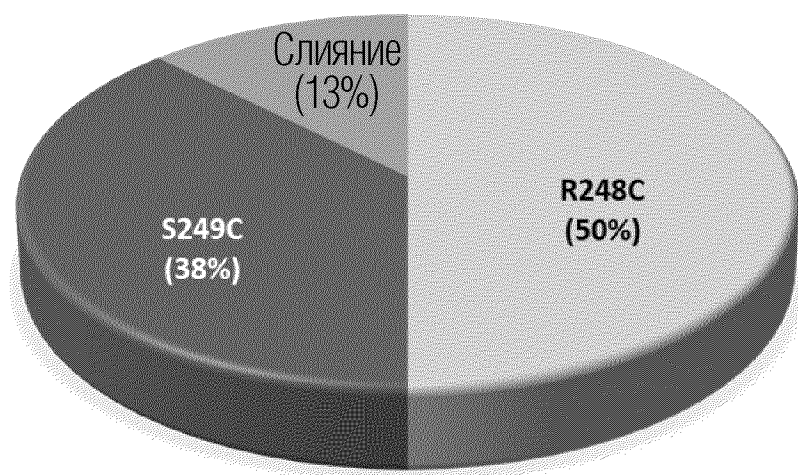
тестирование образца, полученного от пациента после введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли, для определения аллельной частоты по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 во внеклеточной ДНК пациента (cf-ДНК),

где выявление по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 с более низкой вариантной аллельной частотой в cf-ДНК пациента по сравнению с исходной аллельной частотой по меньшей мере одного биомаркера FGFR3 указывает на ответ пациента на лечение, и

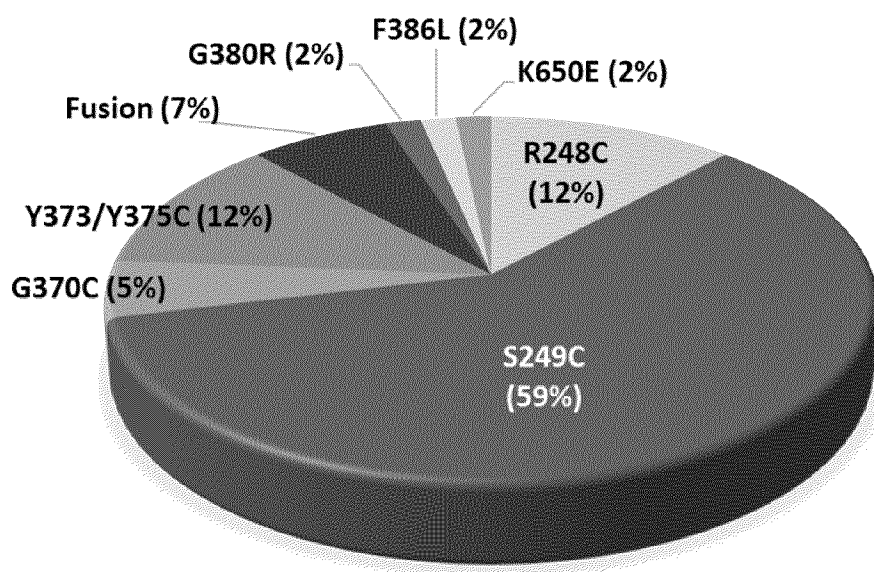
где показатель исходной аллельной частоты представляет собой аллельную частоту, измеренную в cf-ДНК пациента до введения эффективного количества инфигратиниба или его фармацевтически приемлемой соли.



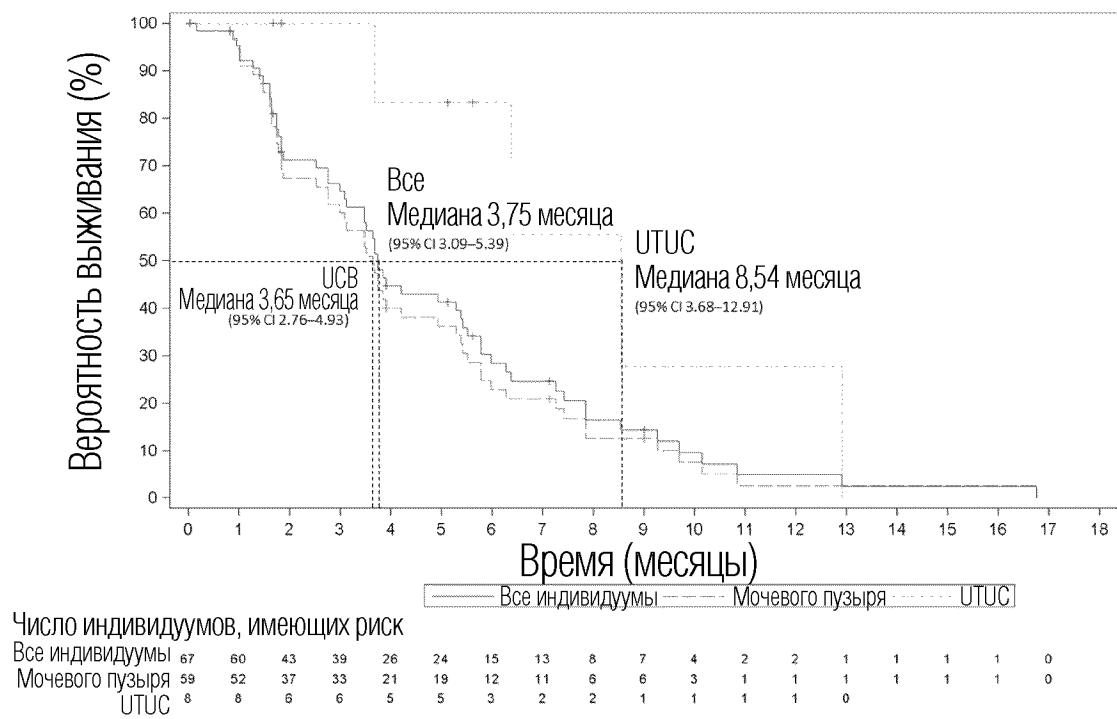
1/6



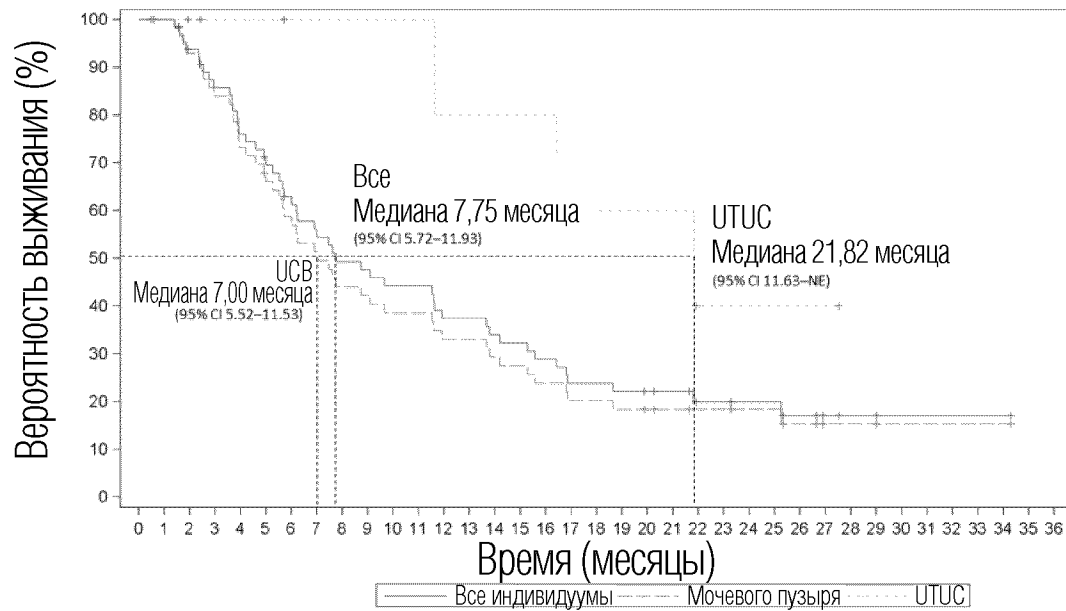
ФИГ. 1А



ФИГ. 1В



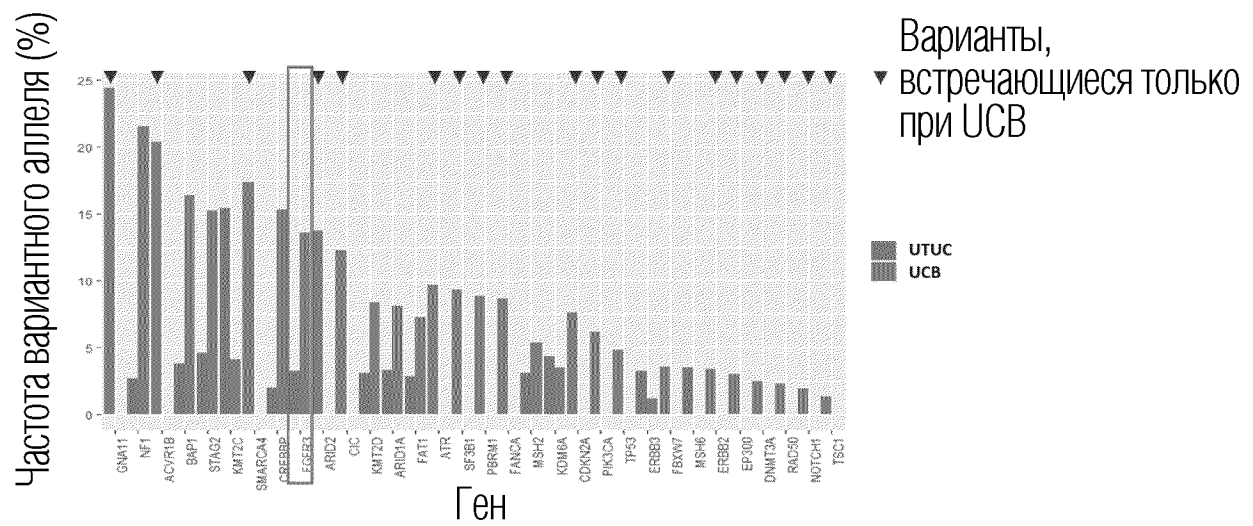
ФИГ. 2



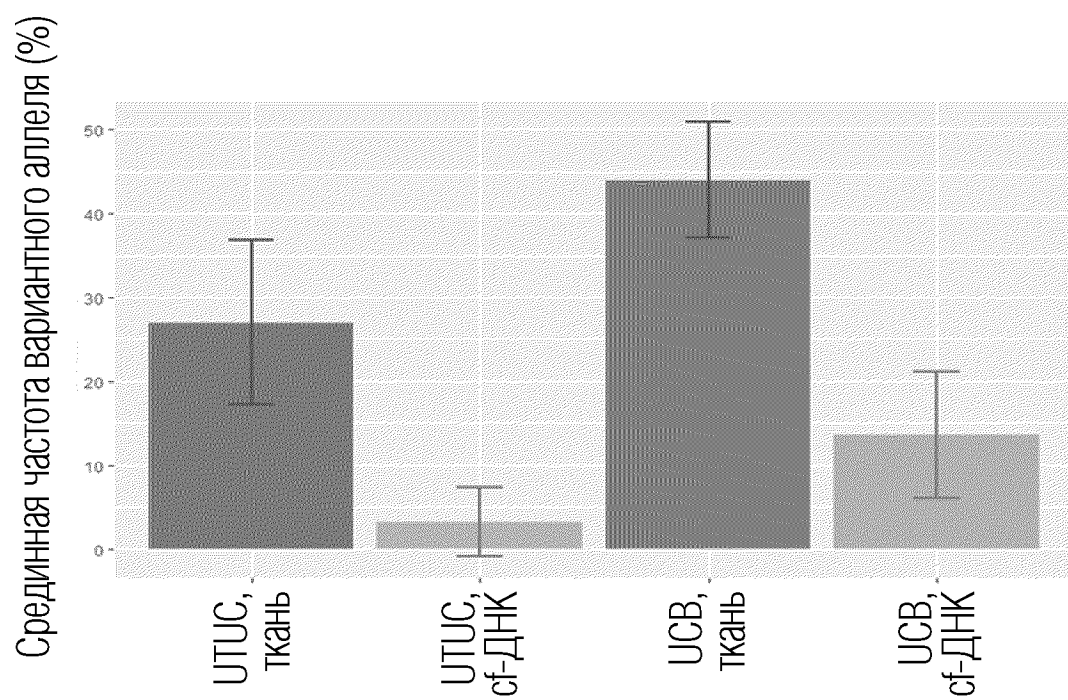
Число индивидуумов, имеющих риск

|                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Все индивидуумы | 67 | 65 | 59 | 53 | 47 | 42 | 37 | 32 | 29 | 28 | 26 | 26 | 22 | 22 | 20 | 19 | 17 | 14 | 14 | 13 | 12 | 11 | 8 | 8 | 7 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Мочевого пузыря | 59 | 57 | 52 | 47 | 41 | 36 | 32 | 27 | 24 | 23 | 21 | 21 | 18 | 18 | 16 | 15 | 13 | 11 | 11 | 10 | 9  | 8  | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| UTUC            | 8  | 8  | 7  | 6  | 6  | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |   |

ФИГ. 3



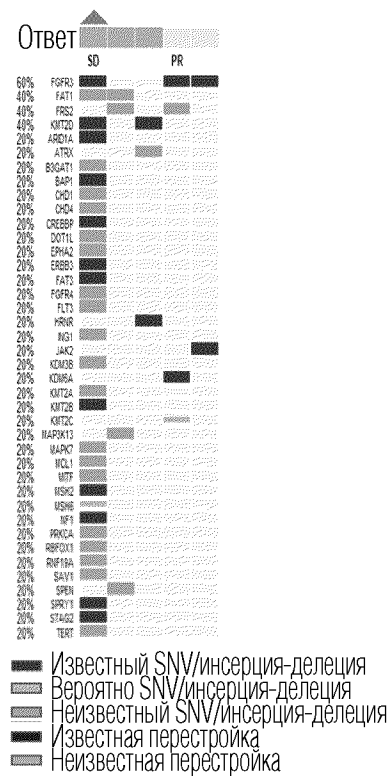
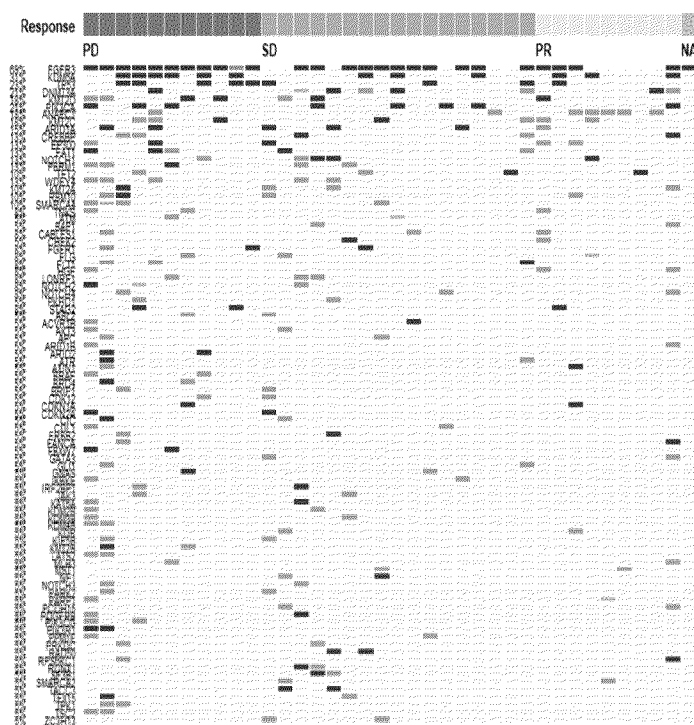
ФИГ. 4



ФИГ. 5

UCB, cf-ДНК (n=39)

UTUC, cf-ДНК (n=5)



ФИГ. 6