

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290986** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.06.28

(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ FGFR ПРИ ВИДАХ РАКА С ГЕНЕТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫМ FGFR ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ОТВЕТА ПАЦИЕНТА НА ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА В УСЛОВИЯХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

(31) 62/906,517

(32) 2019.09.26

(33) US

(86) PCT/EP2020/076999

(87) WO 2021/058798 2021.04.01

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Шалаби Валид С., Сантьяго-Уокер
Адеми Элена, Верона Ралука, Судайре
Энрике (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способу лечения рака у пациента, включающему введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту, где у пациента был диагностирован рак с генетически измененным FGFR, и пациент подвергался предварительному лечению ингибитором FGFR, таким как эрдафитиниб.

A1

202290986

202290986

A1

5 **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ FGFR ПРИ ВИДАХ РАКА С ГЕНЕТИЧЕСКИ
ИЗМЕНЕННЫМ FGFR ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ОТВЕТА ПАЦИЕНТА НА ИНГИБИТОРЫ
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА В УСЛОВИЯХ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

10 **[0001]** Данная заявка испрашивает преимущество приоритета
предварительной заявки на патент США № 62/906517, поданной 26 сентября 2019 г.,
которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для
всех целей.

15 **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

[0002] Настоящее изобретение относится к способам лечения видов рака с
применением ингибиторов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). В
частности, настоящее изобретение относится к способам применения ингибиторов
FGFR при видах рака с генетически измененным FGFR для усиления ответа пациента
20 на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в условиях последовательного
лечения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 **[0003]** Уротелиальная карцинома (UC) является наиболее распространенной
формой рака мочевого пузыря, и почти 20% пациентов с метастатической UC (mUC)
характеризуются изменениями генов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).
Клинические исходы при применении средств химиотерапии на основе платины или
таксанов и иммунотерапии (ингибиторы контрольных точек) были субоптимальными, и
существует значительная неудовлетворенная потребность в лечении mUC.
30 Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение таких способов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения любого вида рака с генетически измененным FGFR с применением типов последовательной системной или местной 5 терапии, где пациенту сначала вводят ингибитор FGFR в течение определенного периода времени, который служит для "примирования" иммунной системы, а затем пациенту вводят ингибитор контрольных точек иммунного ответа в течение определенного периода времени, например, до прогрессирования заболевания. Согласно определенным вариантам осуществления ответ у пациента на ингибитор 10 контрольных точек иммунного ответа после введения ингибитора FGFR выше, чем ответ у пациента на ингибитор контрольных точек иммунного ответа в отсутствие предварительного лечения ингибитором FGFR.

[0002] Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака у пациента, включающий введение 15 терапевтически эффективного количества ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту, где пациент характеризуется генетическим вариантом FGFR (в частности мутацией FGFR или слиянием с участием FGFR) и подвергался лечению ингибитором FGFR. Другими словами, способ может включать введение ингибитора FGFR пациенту в течение определенного периода времени (например, в качестве 20 монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа), и после указанного периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в течение последующего периода времени (например, в качестве монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора FGFR). Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее 25 изобретение предусматривает ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении рака у пациента, где пациент характеризуется генетическим вариантом FGFR (в частности мутацией FGFR или слиянием с участием FGFR) и подвергался лечению ингибитором FGFR. Другими словами, настоящее изобретение предусматривает ингибитор FGFR для применения в лечении рака у пациента в течение 30 определенного периода времени (например, в качестве монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа), и после указанного периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в течение последующего периода времени (например, в качестве

монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора FGFR). Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента, где пациент характеризуется генетическим вариантом FGFR (в частности мутацией FGFR или слиянием с участием FGFR) и подвергался лечению ингибитором FGFR. Другими словами, настоящее изобретение предусматривает применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента в течение определенного периода времени (например, в качестве монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа), и после указанного периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в течение последующего периода времени (например, в качестве монотерапии и/или без одновременного введения ингибитора FGFR).

[0003] Используемое в данном документе введение лекарственного средства в течение определенного периода времени относится к конкретному количеству дней, недель или месяцев, в течение которых пациенту вводится лекарственное средство согласно назначенной схеме введения доз для указанного лекарственного средства (например, один раз в сутки, два раза в сутки и т. д.). Согласно конкретным вариантам осуществления, если ингибитор FGFR вводится в течение определенного периода времени, ингибитор контрольных точек иммунного ответа не вводится в течение этого периода времени. Аналогичным образом, согласно конкретным вариантам осуществления, если ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводится в течение определенного периода времени, ингибитор FGFR не вводится в течение этого периода времени.

[0004] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[0005] Согласно конкретным вариантам осуществления перед стадией введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациент не ответил на лечение и/или демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на ингибитор FGFR. Согласно конкретным вариантам осуществления перед стадией введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациент больше не отвечал на ингибитор FGFR, или ответ на ингибитор FGFR снижался.

[0006] Согласно конкретным вариантам осуществления перед стадией введения ингибитора FGFR пациент подвергался лечению первым ингибитором контрольных точек иммунного ответа (перед лечением ингибитором FGFR) и демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на указанный первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа (таким образом, согласно этому варианту осуществления пациент ранее не отвечал на ингибитор контрольных точек иммунного ответа, но подвергается повторному лечению или "повторному воздействию" ингибитора контрольных точек после воздействия ингибитора FGFR).

[0007] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, такое как пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб, цетрелимаб или т. п. В качестве альтернативы он представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86 на поверхности антигенпредставляющих клеток. Неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, которые могут быть подходящими в соответствии с настоящим изобретением, включают атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб, авелумаб, антитело к CSF 1R, тремелимумаб, ипилимумаб и т. п.

[0008] Согласно конкретным вариантам осуществления у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря, такой как местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак; или местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3; или местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

[0009] Согласно конкретным вариантам осуществления вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 и их комбинации; в частности FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 и их комбинации.

[0010] Согласно конкретным вариантам осуществления вариант FGFR представляет собой мутацию FGFR3, в частности мутацию FGFR3, выбранную из группы, состоящей из R248C FGFR3; S249C FGFR3; G370C FGFR3; Y373C FGFR3 и их комбинации.

5 **[0011]** Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб и вводится в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки.

[0012] Согласно конкретным вариантам осуществления способ является эффективным для достижения полного или частичного ответа у пациента, например, для уменьшения объема опухоли у пациента и/или прекращения или снижения прогрессирования заболевания.

10 **[0013]** Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в следующих разделах. Каждый аспект, определенный таким образом, можно комбинировать с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано обратное. В частности, любой признак, указанный как являющийся предпочтительным или преимущественным, можно комбинировать с любым другим признаком или признаками, указанными как являющиеся предпочтительными или преимущественными.

20 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] Варианты осуществления настоящего изобретения также можно понять при их рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами.

[0015] На фиг. 1 представлен график, иллюстрирующий частоту ответа при предшествующих видах системной терапии.

25 **[0016]** На фиг. 2 представлен график Каплана-Мейера для PFS после последующей терапии эрдафитинибом.

[0017] На фиг. 3 представлен график Каплана-Мейера для OS после последующей терапии эрдафитинибом.

30 **[0018]** На фиг. 4a, 4b и 4c проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 1b-2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба плюс цетрелимаб.

[0019] На фиг. 5a, 5b и 5c проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 1b-2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба плюс цетрелимаб.

5 **[0020]** На фиг. 6a и 6b проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 1b-2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба плюс цетрелимаб.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

[0021] Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (CPI) способны восстанавливать ранее существовавшие иммунные ответы, которые супрессированы при определенных солидных опухолях. Традиционные парадигмы комбинирования химиотерапии с CPI стали стандартом лечения первой линии при немелкоклеточном раке легкого (NSCLC). Это может указывать на то, что традиционные цитотоксические средства могут нарушать или приминировать микроокружение опухоли таким образом, чтобы модулировать опосредованную Т-клетками противоопухолевую активность. Пациенты с солидными опухолями с большей вероятностью отвечают на CPI при NSCLC с высокими уровнями мутационной нагрузки опухоли (ТМВ) и при метастатических солидных опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом системы репарации неверно спаренных оснований, таких как рак толстой кишки или рак яичника. Некоторые средства таргетной терапии способны влиять на экспрессию молекул, ингибирующих контрольные точки, таких как PD-L1, на опухолевых клетках или повышать чувствительность опухоли к иммуноопосредованному уничтожению посредством альтернативных механизмов. Было показано, что ингибитор BRAF вемурафениб повышает экспрессию опухолевых антигенов gp100 и MART1, повышает уровень инфильтрации опухоли Т-клетками и снижает секрецию опухолью иммуносупрессивных цитокинов и экспрессию PD-L1 (см. Hughes et al., Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy Combinations for the Treatment of Cancer, *Trends Immunol.* 2016 Jul;37(7):462-476., и Vanneman et al., Combining immunotherapy and

targeted therapies in cancer treatment, *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):237-51, которые включены в данный документ посредством ссылки).

[0022] Также становится все более очевидным, что предшествующая иммуномодуляция может примировать солидные опухоли для ответа на традиционные виды цитотоксической терапии, такие как химиотерапия и средства таргетной терапии. Ответ на традиционные виды терапии (цитотоксические средства и средства таргетной терапии) после прогрессирования после CPI подтвердил бы уникальный синергизм в микроокружении опухоли. Улучшенные значения частоты ответа на системную химиотерапию после CPI были описаны в нескольких исследованиях серии случаев NSCLC у пациентов с неожиданно высокими значениями частоты ответа (RR) на последующую химиотерапию после CPI (см. Schvartsman et al. *Lung Cancer* 2017, Park et al. *J Thorac Oncol*. 2018, Grigg et al. *J Clin Oncol*. 2017).

Уротелиальная карцинома и иммунотерапия

[0023] Уротелиальная карцинома занимает третье место по частоте мутаций среди всех изученных типов рака после NSCLC и меланомы (см. Alexandrov et al., Signatures of mutational processes in human cancer, *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21). Прогнозируется, что высокая мутационная нагрузка опухоли коррелирует с ответом на виды иммунотерапии вследствие образования неоантигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой. Недавно ингибиторы контрольных точек, включая атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб, были одобрены для лечения уротелиальной карциномы поздней стадии, при этом наблюдаемые значения частоты ответа составляют примерно 13-30%. Однако, несмотря на эти улучшения, у большинства пациентов ингибирование контрольных точек не приносит пользы. Ответ на ингибиторы контрольных точек в значительной степени зависит от существующего противоопухолевого Т-клеточного ответа, включая достаточную инфильтрацию микроокружения опухоли Т-клетками (см. Harlin et al., Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment, *Cancer Res*. 2009 Apr 1;69(7):3077-85). Однако не все виды уротелиального рака демонстрируют высокую инфильтрацию Т-клетками. В отчете микроокружение опухолей уротелиальной карциномы классифицируется как с воспалением с участием Т-клеток по сравнению с воспалением без участия Т-клеток. Количество мутаций FGFR было значительно большим в группе с воспалением без участия Т-клеток, при этом не было идентифицировано изменений сигнального пути FGFR в образцах с воспалением

с участием Т-клеток (см. Sweis et al., Molecular Drivers of the Non-T-Cell-Inflamed Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer, Cancer Immunol Res. 2016 Jul;4(7):563-8).

Дифференциальные ответы на виды иммунотерапии наблюдались при уротелиальной карциноме в зависимости от молекулярного подтипа рака мочевого пузыря и лежащего в основе иммунного ландшафта этих подтипов. Уротелиальный рак, как и рак молочной железы, может быть классифицирован по профилю экспрессии генов на люминальные и базальные подтипы (люминальные 1, 2 или базальные 3, 4).

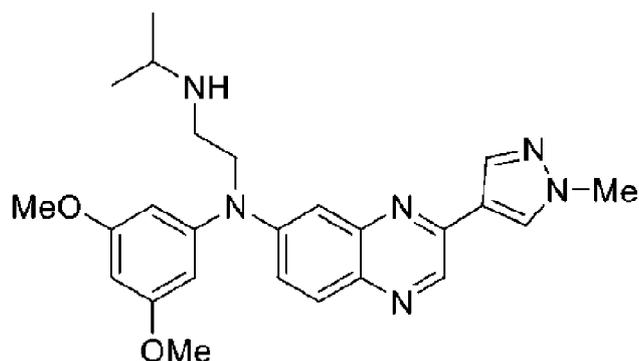
Сообщается, что опухоли люминального подтипа 1 богаты мутациями FGFR3, и что в них отсутствуют экспрессия иммунных маркеров и инфильтрат иммунных клеток.

Люминальный подтип 1 продемонстрировал самую низкую частоту ответа на ингибиторы атезолизумаб и ниволумаб, представляющие собой антитела к PD-(L)1, по сравнению с другими подтипами рака мочевого пузыря. Анализы данных исследования фазы 2 атезолизумаба продемонстрировали, что экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках была более выраженной в базальном подтипе по сравнению с люминальным подтипом, при этом ответ на атезолизумаб был самым низким в группе с люминальным подтипом 1.

Примирование иммунной системы эрдафитинибом

[0024] Эрдафитиниб представляет собой ингибитор киназы FGFR, одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения взрослых с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (mUC), характеризующейся генетическими изменениями FGFR3 или FGFR2, определяющими предрасположенность к ней, у которых наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами. Настоящее изобретение предусматривает улучшенные схемы лечения, предусматривающие применение ингибиторов FGFR, таких как эрдафитиниб, для этой отдельной и молекулярно определенной популяции FGFR-положительных пациентов с mUC.

[0025] Химическое название эрдафитиниба – N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин, а его химическая структура является следующей:



[0026] Клинические данные, описанные в данном документе, указывают на то, что эрдафитиниб способен не только примировать иммунную систему при драйверных изменениях FGFR, таких как мутации и слияния в солидных опухолях, но также усиливать последующие противоопухолевые ответы при последовательном воздействии ингибирования контрольных точек иммунного ответа (CPI). Как описано в приведенном ниже примере, в клинических условиях было обнаружено, что лечение пациента эрдафитинибом улучшало последующий ответ у пациента на ингибитор контрольных точек иммунного ответа. В этом исследовании фазы 2 было отмечено, что пациенты с уротелиальной карциномой с изменениями FGFR с меньшей вероятностью отвечают на ингибиторы контрольных точек: только 1/22 пациентов ответил на предшествующую иммунотерапию, и этот предшествующий ответ комбинировался с другой экспериментальной терапией. Однако значения частоты ответа на последующую иммунотерапию после лечения эрдафитинибом характеризовались более высокими частотой объективного ответа (ORR) и частотой контроля заболевания (DCR) по сравнению с пациентами, которые проходили химиотерапию после лечения эрдафитинибом (см. таблицу 5). Таким образом, считается, что эрдафитиниб усиливал чувствительность пациентов к иммунотерапии ингибитором контрольных точек. Другими словами, эффект иммунотерапии после лечения эрдафитинибом был лучше, чем эффект иммунотерапии без предшествующего введения эрдафитиниба.

[0027] Согласно варианту осуществления способ лечения рака у пациента включает введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подвергался предварительному лечению ингибитором FGFR, таким как эрдафитиниб. Согласно варианту осуществления предусмотрен ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении рака у пациента, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подвергался предварительному лечению ингибитором FGFR, таким как эрдафитиниб. Согласно

варианту осуществления предусмотрено применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа для изготовления лекарственного препарата для лечения рака у пациента, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подверглся предварительному лечению ингибитором FGFR, таким как эрдафитиниб.

5 **[0028]** Пациент определяется как характеризующийся вариантом FGFR (т. е. генетическим изменением FGFR), если при тестировании биологического образца пациента в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR был получен положительный результат, в частности в отношении наличия одной или нескольких мутаций FGFR или слияния с участием FGFR, более конкретно одной или нескольких мутаций FGFR2 или FGFR3 или слияний с участием FGFR2 или FGFR3 или одной или
10 нескольких мутаций FGFR3 или слияний с участием FGFR2 или FGFR3.

[0029] Используемый в данном документе термин "биологический образец" относится к любому образцу от пациента, из которого могут быть получены раковые клетки, например, из биоптата опухолевой ткани или жидкого биоптата из
15 циркулирующей опухолевой ДНК (CT-DNA) или циркулирующих опухолевых клеток (СТС), где могут быть выделены ДНК и/или РНК. Подходящие биологические образцы могут включать без ограничения кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, мокроту, образец солидной опухоли или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может представлять собой ткань,
20 фиксированную в формалине и заключенную в парафин (FFPET).

[0030] Используемый в данном документе термин "вариант FGFR" относится к изменению гена FGFR дикого типа, в том числе без ограничения слитым генам FGFR, мутациям FGFR, амплификациям FGFR или любой их комбинации. Термины "слияние с участием FGFR" или "слитый ген FGFR" относятся к гену, кодирующему часть FGFR
25 (например, FGRF2 или FGFR3), и одному из раскрытых в данном документе партнеров по слиянию, созданному посредством транслокации между двумя генами. "Рак с измененным FGFR" или "рак с генетически измененным FGFR" представляет собой рак, при котором у пациента был диагностирован рак, представляющий собой солидную опухоль, и один или несколько вариантов FGFR присутствуют в
30 биологическом образце от пациента.

[0031] Используемый в данном документе термин "пациент" предназначен для обозначения любого животного, в частности млекопитающих. Таким образом, способы являются применимыми к людям и животным, отличным от человека, хотя

наиболее предпочтительно к людям. Термины "пациент" и "субъект" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

[0032] Используемая в данном документе фраза "подвергался лечению ингибитором FGFR" или "подвергался предварительному лечению ингибитором FGFR" предназначена для обозначения того, что пациент проходил лечение ингибитором FGFR перед лечением ингибитором контрольных точек иммунного ответа. Согласно варианту осуществления пациент продолжает проходить лечение ингибитором FGFR во время лечения ингибитором контрольных точек иммунного ответа. Согласно другому варианту осуществления пациенты прекращают лечение ингибитором FGFR во время лечения ингибитором контрольных точек иммунного ответа. В определенных вариантах осуществления, описанных в данном документе, пациенты проходили один или несколько видов лечения рака перед лечением ингибитором FGFR, включая, например, химиотерапию или ингибитор контрольных точек иммунного ответа.

[0033] Иллюстративные ингибиторы FGFR описаны в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1 (включенной в данный документ посредством ссылки) и включают N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин (называемый в данном документе эрдафитинибом), в том числе любой его N-оксид, любую его фармацевтически приемлемую соль или любой его сольват. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR может представлять собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl. В некоторых аспектах ингибитор FGFR представляет собой свободное основание эрдафитиниба.

[0034] Раскрытые способы или пути применения являются подходящими для лечения рака у пациента, если один или несколько вариантов FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может представлять собой один или несколько слитых генов FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может представлять собой одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может представлять собой одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления комбинация одного или нескольких вариантов FGFR может присутствовать в биологическом образце от пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут представлять собой один или

несколько слитых генов FGFR и одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR. В еще одних вариантах осуществления варианты FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов, мутаций и амплификаций FGFR.

[0035] Иллюстративные варианты FGFR описаны, например, в публикации заявки на патент США № 2019/0078166, которая включена в данный документ посредством ссылки. Иллюстративные слитые гены FGFR включают без ограничения FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 или их комбинацию. Иллюстративные мутации FGFR включают без ограничения R248C FGFR3; S249C FGFR3; G370C FGFR3; Y373C FGFR3 или их комбинацию.

[0036] Способы или пути применения, описанные в данном документе, могут дополнительно предусматривать оценивание в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR в биологическом образце до стадии(стадий) введения, в частности стадии введения ингибитора FGFR. Подходящие способы оценивания биологического образца в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR раскрыты, например, в публикации заявки на патент США № 2019/0078166 и публикации заявки на патент США № 2016/0090633, которые включены в данный документ посредством ссылки. Например, без намерения ограничения, оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR может предусматривать любую комбинацию следующих стадий: выделение РНК из биологического образца; синтез cDNA из РНК и амплификацию cDNA (предварительно амплифицированной или не амплифицированной предварительно). Согласно конкретным вариантам осуществления оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR предусматривает секвенирование следующего поколения (NGS) или полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (RT-PCR). В некоторых аспектах cDNA может быть предварительно амплифицированной. В некоторых аспектах стадия оценивания может предусматривать выделение РНК из образца, синтез cDNA с применением выделенной РНК и предварительную амплификацию cDNA.

[0037] Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению ингибитора FGFR (например, эрдафитиниба) для примирования, повышения чувствительности и усиления последующего ответа у пациента с раком на ингибитор контрольных точек иммунного ответа. Такие пациенты, подвергавшиеся лечению эрдафитинибом, характеризуются генетическим изменением FGFR. Усиленные ответы могут наблюдаться врачом, например, если у пациента ранее наблюдалось прогрессирование заболевания при применении ингибитора контрольных точек иммунного ответа, и он подвергался повторному воздействию ингибитора контрольных точек иммунного ответа после лечения ингибитором FGFR и ответил на лечение, или если этот вид рака, как правило, характеризуется низкими значениями частоты ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа из клинической литературы.

[0038] Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению ингибитора контрольных точек иммунного ответа для лечения пациента с раком после прогрессирования заболевания после лечения ингибитором FGFR (например, эрдафитинибом). Согласно аспекту предусмотрен ингибитор контрольных точек иммунного ответа для лечения рака у пациента после прогрессирования заболевания после лечения ингибитором FGFR (например, эрдафитинибом). Прогрессирование заболевания можно определить, например, по радиографическим признакам увеличения опухоли согласно критериям RECIST или радиологическому заключению и/или симптоматическим данным, если клиническое состояние пациента быстро ухудшается по причине рака, несмотря на лечение.

[0039] Согласно варианту осуществления способ лечения рака у пациента включает введение терапевтически эффективного количества ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подвергался лечению ингибитором FGFR. Другими словами, способ может включать введение ингибитора FGFR пациенту в течение первого периода времени, и после указанного периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в течение последующего периода времени.

[0040] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в частности свободное основание эрдафитиниба.

[0041] Согласно конкретным вариантам осуществления перед стадией введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациент демонстрировал прогрессирующее заболевание в ответ на ингибитор FGFR.

5 **[0042]** Согласно конкретным вариантам осуществления перед стадией введения ингибитора FGFR пациент подвергался лечению первым ингибитором контрольных точек иммунного ответа и демонстрировал прогрессирующее заболевание в ответ на указанный первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа. Таким образом, согласно этим вариантам осуществления пациент не ответил на "первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа", но после лечения (например, 10 повышения чувствительности) ингибитором FGFR пациент ответил на следующий ингибитор контрольных точек иммунного ответа (который может представлять собой то же соединение, что и "первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа", или другое соединение).

[0043] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор 15 контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, такое как пембролизумаб, или атезолизумаб, или ниволумаб. Согласно альтернативным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86. Согласно конкретным вариантам 20 осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.

[0044] Согласно конкретным вариантам осуществления у пациента была диагностирована солидная опухоль с генетически измененным FGFR. Например, опухоль может быть расположена в молочной железе, легком или мочевом пузыре.

25 **[0045]** Согласно конкретным вариантам осуществления у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря, такой как местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак; или местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3; или местнораспространенный или метастатический уротелиальный 30 рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирующее заболевание в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение

12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

[0046] Согласно конкретным вариантам осуществления вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; 5 FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 и их комбинации. В частности, вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 и их комбинации.

[0047] Согласно конкретным вариантам осуществления вариант FGFR выбран 10 из группы, состоящей из R248C FGFR3; S249C FGFR3; G370C FGFR3; Y373C FGFR3 и их комбинации.

[0048] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1.

[0049] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор 15 контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 CD80 или CD86 на поверхности антигенпредставляющих клеток, такое как ипилимумаб.

[0050] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор 20 контрольных точек иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, атезолизумаб, цетрелимаб, ниволумаб, дурвалумаб, авелумаб, ипилимумаб, антитело к CSF1R, тремелиумаб.

[0051] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор FGFR 25 представляет собой эрдафитиниб и вводится в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки.

[0052] Согласно конкретным вариантам осуществления способ является эффективным для достижения полного или частичного ответа у пациента, например, для уменьшения объема опухоли у пациента и/или прекращения или снижения прогрессирования заболевания.

[0053] Согласно конкретным вариантам осуществления способ или 30 применение предусматривают системное введение ингибитора FGFR (например, посредством перорального введения таблетки).

[0054] Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения пациента, у которого диагностирован рак, посредством введения ингибитора FGFR (например, эрдафитиниба) в количестве, эффективном для повышения чувствительности у пациента к ингибитору контрольных точек иммунного ответа, при этом способ включает:

5 введение ингибитора FGFR пациенту в ходе второго периода времени, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа не вводят пациенту в ходе указанного второго периода времени, и

10 после указанного второго периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в ходе третьего периода времени, где ингибитор FGFR не вводят пациенту в ходе указанного третьего периода времени, где:

(a) у пациента был диагностирован рак с генетически измененным FGFR,

(b) пациенту вводили первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа в ходе первого периода времени и перед вторым периодом времени, где ингибитор FGFR не вводили пациенту в ходе указанного первого периода времени, и

(c) у пациента не наблюдался ответ на первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа в ходе указанного первого периода времени (например, пациент демонстрировал прогрессирование заболевания).

20 **[0055]** Согласно конкретным вариантам осуществления у пациента наблюдался ответ на ингибитор FGFR в ходе указанного второго периода времени (например, прогрессирование заболевания было прекращено или снижено).

[0056] Согласно определенным вариантам осуществления ответ у пациента на ингибитор контрольных точек иммунного ответа, вводимый в ходе третьего периода времени (после введения ингибитора FGFR), выше, чем ответ у пациента на ингибитор контрольных точек иммунного ответа в отсутствие предварительного лечения ингибитором FGFR (например, в ходе первого периода времени или после него).

Считается, что опухоли с генетически измененным FGFR могут быть

"иммунологически холодными" или рефрактерными к I/O терапии; однако опухоли

30 можно сделать "горячими", т. е. повысить их чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, после воздействия ингибитора FGFR, такого как эрдафитиниб, в ходе указанного второго периода времени, чтобы пациент отвечал на

ингибитор контрольных точек иммунного ответа, вводимый в ходе третьего периода времени.

[0057] Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее

5 изобретение предусматривает способ лечения пациента, у которого диагностирован рак, посредством введения ингибитора FGFR (например, эрдафитиниба) в количестве, эффективном для повышения чувствительности у пациента к ингибитору контрольных точек иммунного ответа, при этом способ включает:

10 введение ингибитора FGFR пациенту в ходе первого периода времени, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа не вводят пациенту в ходе указанного первого периода времени, и после указанного первого периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в ходе второго периода времени, где ингибитор FGFR не вводят пациенту в ходе указанного второго периода времени, где у пациента был диагностирован рак с генетически измененным FGFR.

15 Согласно конкретным вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает ингибитор FGFR (например, эрдафитиниб) для применения в лечении рака у пациента, у которого диагностирован рак, посредством введения ингибитора FGFR (например, эрдафитиниба) в количестве, эффективном для повышения чувствительности у пациента к ингибитору контрольных точек иммунного ответа, при этом способ включает:

20 введение ингибитора FGFR пациенту в ходе первого периода времени, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа не вводят пациенту в ходе указанного первого периода времени, и

25 после указанного первого периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в ходе второго периода времени, где ингибитор FGFR не вводят пациенту в ходе указанного второго периода времени, где у пациента был диагностирован рак с генетически измененным FGFR.

[0058] Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения представлены ниже.

30 **[0059]** (1) Применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа (например, антитела, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, такого как пембролизумаб или атезолизумаб) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента с раком, у которого наблюдалось прогрессирование после лечения ингибитором FGFR (например, эрдафитинибом).

[0060] (2) Ингибитор контрольных точек иммунного ответа (например, антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, такое как пембролизумаб или атезолизумаб) для применения в лечении пациента с раком, у которого наблюдалось прогрессирование после лечения ингибитором FGFR (например, эрдафитинибом).

[0061] (3) Применение ингибитора контрольных точек иммунного ответа (например, антитела, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, такого как пембролизумаб, или атезолизумаб, или ниволумаб, или антитела, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента с раком, где пациент является пациентом, у которого наблюдалось прогрессирование после лечения ингибитором FGFR (например, эрдафитинибом), и где пациент получал ингибитор FGFR после того, как при тестировании биологического образца пациента с раком в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR, в частности одной или нескольких мутаций FGFR и/или слияний с участием FGFR, был получен положительный результат.

[0062] (4) Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении пациента с раком, где пациент является пациентом, у которого наблюдалось прогрессирование после лечения ингибитором FGFR, и где пациент получал ингибитор FGFR после того, как при тестировании биологического образца пациента с раком в отношении наличия одного или нескольких вариантов FGFR, в частности одной или нескольких мутаций FGFR и/или слияний с участием FGFR, был получен положительный результат.

[0063] (5) Применение ингибитора FGFR для повышения чувствительности пациента с раком к ингибитору контрольных точек иммунного ответа.

[0064] (6) Ингибитор FGFR для применения в повышении чувствительности у пациента с раком к ингибитору контрольных точек иммунного ответа.

[0065] (7) Применение ингибитора FGFR для повторного повышения чувствительности пациента с раком к ингибитору контрольных точек иммунного ответа.

[0066] (8) Ингибитор FGFR для применения в повторном повышении чувствительности у пациента с раком к ингибитору контрольных точек иммунного ответа.

[0067] (9) Ингибитор FGFR для применения в последовательности лечения, где пациент с раком подвергается повторному воздействию ингибитора контрольных точек иммунного ответа, где у пациента с раком наблюдалось прогрессирование заболевания при применении предыдущего ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[0068] (10) Ингибитор FGFR для применения в последовательности лечения, где пациент с раком подвергается повторному воздействию ингибитора контрольных точек иммунного ответа после того, как у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания при лечении ингибитором FGFR, и где у пациента с раком ранее наблюдалось прогрессирование заболевания при применении предыдущего ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[0069] (11) Применение ингибитора FGFR для получения лекарственного препарата для лечения пациента с раком, где ингибитор FGFR используется в последовательности лечения, где пациент с раком подвергается повторному воздействию ингибитора контрольных точек иммунного ответа после лечения ингибитором FGFR, и где у пациента с раком наблюдалось прогрессирование заболевания в ответ на предыдущий ингибитор контрольных точек иммунного ответа.

[0070] (12) Применение ингибитора FGFR для получения лекарственного препарата для лечения пациента с раком, где ингибитор FGFR используется в последовательности лечения, где пациент с раком подвергается повторному воздействию ингибитора контрольных точек иммунного ответа после того, как у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания при лечении ингибитором FGFR, и где у пациента с раком ранее наблюдалось прогрессирование заболевания при применении предыдущего ингибитора контрольных точек иммунного ответа.

[0071] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству (например, активного соединения или фармацевтического средства, такого как ингибитор FGFR, например, эрдафитиниб, или ингибитор контрольных точек иммунного ответа), которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, организме животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, в том числе снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшение интенсивности симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку развития заболевания, или предупреждение заболевания. Другими словами, термин "терапевтически эффективное

количество" может относиться к количеству, которое при введении конкретному субъекту позволяет достичь терапевтического эффекта посредством подавления, облегчения или излечения заболевания, состояния, синдрома или нарушения у субъекта или посредством профилактического подавления, предупреждения или задержки начала заболевания, состояния, синдрома или нарушения или их симптома(симптомов). Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое облегчает до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания, состояния, синдрома или нарушения у субъекта и/или возвращает к норме либо частично, либо полностью один или несколько физиологических или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием, состоянием, синдромом или нарушением или являющихся их причиной, и/или снижает вероятность начала заболевания, состояния, синдрома или нарушения или их симптома(симптомов).

[0072] Термин "ингибитор FGFR", используемый в данном документе, относится к химическому соединению, которое ингибирует ферментативную активность одного или нескольких рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), таких как FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

[0073] Согласно конкретным вариантам осуществления эффективность способов, описанных в данном документе, измеряется посредством определения периода времени до прогрессирования заболевания у пациентов или частоты ответа пациентов. В некоторых вариантах осуществления эффективность измеряется посредством определения периода времени до прогрессирования заболевания у пациента, например, снижения прогрессирования заболевания с течением времени в ответ на лечение согласно способу по настоящему изобретению. Прогрессирование заболевания можно измерить по пролиферации раковых клеток (местно или системно) и/или повторному проявлению побочных эффектов заболевания и/или проявлению новых побочных эффектов заболевания. В других вариантах осуществления эффективность измеряется посредством определения частоты ответа пациентов. Термин "частота ответа", используемый в данном документе, представляет собой отношение числа пациентов, которые отвечают на лечение (посредством демонстрации эффективности), к числу пациентов, подвергавшихся лечению. Согласно конкретным вариантам осуществления эффективность способа лечения по настоящему изобретению измеряется по одному или нескольким из снижения пролиферации раковых клеток (местно или системно), отсутствия раковых клеток (местно или системно), снижения

степени проявления побочных эффектов заболевания или устранения побочных эффектов заболевания. Согласно конкретным вариантам осуществления способ или применение по настоящему изобретению являются эффективными для уменьшения объема опухоли у пациента после лечения. Оценка ответа опухоли у пациента может
5 быть выполнена согласно известным критериям, называемым критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) 1.1.

[0074] Способы или пути применения, описанные в данном документе, позволяют вводить ингибитор FGFR посредством любого приемлемого пути. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR вводится перорально,
10 парентерально (т. е. в форме жидкости), ректально (т. е. в форме суппозитория), местно (т. е. в форме трансдермального пластыря, мази или крема) или интраназально. Примеры парентерального введения включают внутривенную (IV), внутримышечную (IM) и подкожную (SC) инъекцию. Предпочтительно ингибитор FGFR вводится перорально, в частности, один раз в сутки.

[0075] Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа вводится внутривенно.

[0076] Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, т. е. в чистом виде, он также может присутствовать в фармацевтической композиции. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно предусматривает
20 фармацевтическую композицию и, в качестве активного ингредиента, ингибитор FGFR, описанный в данном документе. Таким образом, ингибитор FGFR может быть составлен в виде различных фармацевтических форм для любых традиционных путей введения.

[0077] Если ингибитор FGFR составлен в фармацевтическую композицию, композиция также содержит один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ. Конкретный носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество будут зависеть от пути введения и могут
25 быть определены специалистами в данной области техники. Носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и не должны быть вредными для их реципиентов. Примеры вспомогательных веществ включают разбавители, смазывающие средства, связующие и разрыхлители, суспендирующие средства,
30 средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство.

Вспомогательное вещество может находиться в форме жидкости, такой как вода, гликоль, масло или спирт, или твердого вещества, такого как крахмал, сахар или каолин.

[0078] Согласно варианту осуществления эрдафитиниб составлен в виде таблетки для перорального введения. Таблетка может содержать вспомогательные вещества, выбранные из кроскармеллозы натрия, стеарата магния, маннита, меглумина, микрокристаллической целлюлозы и т. п. Согласно варианту осуществления эрдафитиниб составлен в виде таблетки, содержащей 3 мг эквивалента основания эрдафитиниба. Согласно варианту осуществления эрдафитиниб составлен в виде таблетки, содержащей 4 мг эквивалента основания эрдафитиниба. Согласно варианту осуществления эрдафитиниб составлен в виде таблетки, содержащей 5 мг эквивалента основания эрдафитиниба. Согласно варианту осуществления эрдафитиниб вводится в дозе 8 мг в сутки, в частности один раз в сутки, в частности 2 раза в сутки в виде таблетки, содержащей 4 мг эквивалента основания эрдафитиниба. Согласно варианту осуществления эрдафитиниб вводится в дозе 9 мг в сутки, в частности один раз в сутки, в частности 3 раза в сутки в виде таблетки, содержащей 3 мг эквивалента основания эрдафитиниба.

[0079] Фармацевтические композиции, разработанные для перорального введения, могут находиться в форме твердого вещества или жидкости. В некоторых вариантах осуществления состав для перорального применения представляет собой жидкий препарат, такой как суспензия, сироп, настойка, эмульсия или раствор. В других вариантах осуществления состав для перорального применения представляет собой твердый препарат, такой как таблетка (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсула, каплетта (включая делимые каплеты или каплеты, покрытые оболочкой), пилюля, порошок или облатка.

ПРИМЕРЫ

[0080] Пример 1. Клиническое исследование

[1000] В ходе этого анализа оценивали клинические ответы на предшествующие и последующие виды терапии у FGFR-положительных пациентов с mUC из базового исследования фазы 2 эрдафитиниба.

[1001] Обзор исследования

[1002] Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ данных, собранных от пациентов, рандомизированных в соответствии со схемой 3 (8 мг эрдафитиниба один раз в сутки) многоцентрового открытого исследования фазы 2 (BLC2001; NCT02365597) эрдафитиниба. Исследование фазы 2 описано, например, в
5 Lorigot Y, *et al.* N Engl J Med. 2019;25;381(4):338-348, которая включена в данный документ посредством ссылки.

[1003] Пациенты характеризовались предварительно определенными мутациями FGFR2/3/слияниями с участием FGFR2/3, местнораспространенной и неоперабельной или метастатической уротелиальной карциномой, и у них наблюдалось
10 прогрессирующее в ходе 1 или больше линии предшествующей химиотерапии или после нее или в течение 12 месяцев после адъювантной/неоадъювантной химиотерапии, или пациентам не подходил цисплатин, и пациенты ранее не проходили химиотерапию.

[1004] Исследователь сообщил о полученных предшествующих видах
15 системной терапии метастатической или хирургически неоперабельной UC и последующих линиях лечения эрдафитинибом.

[1005] Конечные точки исследования включали следующее:

1. Продолжительность предшествующего лечения: интервал времени от начала введения первой дозы текущей линии терапии до введения первой дозы следующей
20 линии терапии для предшествующих видов лечения.

2. Период времени до прогрессирования (TTP): интервал времени от начала предшествующей терапии до прогрессирования заболевания при применении той же терапии.

3. Ответ на предшествующие виды терапии: ответы оценивали с применением
25 наилучшего ответа, о котором сообщил исследователь.

а) Частота объективного ответа (ORR): процент пациентов с полным и частичным ответами на лечение.

б) Частота контроля заболевания (DCR): процент пациентов с полным, частичным и стабильным ответами на заболевание.

30 6. Выживаемость без прогрессирования (PFS): интервал времени от начала введения первой исследуемой дозы/последующей терапии до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступило раньше.

7. Общая выживаемость (OS): интервал времени от начала введения первой исследуемой дозы/последующей терапии до смерти по любой причине.

8. Ответ на последующие виды терапии оценивали с применением наилучшего ответа, о котором сообщил исследователь, для расчета ORR и DCR.

5 [1006] Ответы оценивались исследователями и значения частоты ответа обобщались с применением частоты и процентных долей. Способ Каплана-Мейера использовали для оценки исходов выживаемости (TTP, PFS и OS) и были приведены медианные значения вместе с 95% CI.

10 [1007] Из 210 подходящих пациентов 99 были включены в группу, получавшую 8 мг (с повышением дозы до 9 мг) эрдафитиниба один раз в сутки.

Таблица 1. Демографические характеристики и характеристики на исходном уровне

Характеристика	Эрдафитиниб (8 мг один раз в сутки*) n равняется 99
Возраст, медианное значение (диапазон), лет	68 (36-87)
Пол, n (%)	
Мужской	76 (77)
Общее состояние согласно ECOG, n (%)	
0	50 (51)
1	42 (42)
2	7 (7)
Состояние после предварительного лечения, n (%)	
Пациенты с рецидивом после химиотерапии/рефрактерные пациенты	87 (87,9)
Ранее не проходившие химиотерапию	12 (12,1)
Количество линий предшествующего лечения	
0	11 (11)
1	45 (46)
2	29 (29)
3	10 (10)
Больше 3	4 (4)
Период времени с момента постановки первоначального диагноза до введения 1-й дозы эрдафитиниба (диапазон), месяцы	24,74 (1,6-288,9)
Период времени от прогрессирования/рецидива при	1,64 (0,2-33,4)

применении последней линии лечения до введения 1-й дозы эрдафитиниба, медианное значение (диапазон), месяцы	
---	--

*Пациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки.
 ESOГ, Восточная объединенная онкологическая группа

- 5 **[1008]** В общей сложности 88/99 (88,9%) пациентов проходили предшествующие виды системной терапии (таблица 2). В общей сложности 34/99 (34,3%) пациентов проходили последующую системную терапию после лечения эрдафитинибом; 19/99 (19,2%) проходили последующую химиотерапию и 15/99 (15,2%) проходили последующую иммунотерапию.

Таблица 2. Предшествующие и последующие виды лечения

Эрдафитиниб (8 мг один раз в сутки^а) n равняется 99	
Предшествующие виды лечения, n (%)	88 (88,9)
Предшествующая химиотерапия	
1-я линия, предусматривающая химиотерапию	84 (84,8)
1-я линия, предусматривающая применение G-C	44 (44,4)
1-я линия, предусматривающая применение G-Cb	30 (30,3)
1-я линия, предусматривающая применение MVAC	8 (8,1)
Другие комбинации препаратов на основе платины	2 (2,0)
2-я линия, предусматривающая химиотерапию	
2-я линия, предусматривающая применение доцетаксела	16 (16,2)
3-я линия, предусматривающая	

Эрдафитиниб
(8 мг один раз в сутки^а)
n равняется 99

химиотерапию	
3-я линия, предусматривающая применение доцетаксела	7 (7,1)
Любая предшествующая иммунотерапия ^{b,c}	
Предусматривающая применение пембролизумаба или ниволумаба	4 (4,0)
Предусматривающая применение атезолизумаба, дурвалумаба или авелумаба	18 (18,2)
Последующая терапия, n (%)	34 (34,3)
Количество линий терапии	
1	25 (25,3)
2	9 (9,1)
Последующая химиотерапия	19 (19,2)
Последующая иммунотерапия ^d	15 (15,2)

^aПациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки.

^b Предшествующая иммунотерапия предусматривает применение атезолизумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба, антитела к CSF1R, тремелимумаба.

^c 2 пациента получали другие типы иммунотерапии в комбинации с терапией антителом к PD(L)-1: n равняется 1, дурвалумаб плюс тремелимуман, n равняется 1, атезолизумаб плюс антитело к CSF1R.

^d Предусматривает применение атезолизумаба (n равняется 2), пембролизумаба (n равняется 3), ниволумаба (n равняется 5), дурвалумаба (n равняется 3), ипилимумаба (n равняется 2).

Сb означает карбоплатин

С означает цисплатин

Эрдафитиниб
(8 мг один раз в сутки^a)
n равняется 99

MVAC означает метотрексат/винбластин/доксорубицин или

эпирубицин/цисплатин

G означает гемцитабин

[1009] Медианная продолжительность лечения эрдафитинибом в исследовании BLC2001 составляла 5,3 месяца. См. Loriot Y, et al. N Engl J Med. 2019;25;381(4):338-348, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Таблица 3: Медианная продолжительность применения предыдущих видов системной терапии	Эрдафитиниб (8 мг в сутки +/- повышение дозы ^a) Медианная продолжительность (95% CI), месяцы
Химиотерапия 1-й линии, n равняется 84	9,35 (7,89; 10,41)
Химиотерапия 2-й линии, n равняется 31	9,23 (5,39; 11,50)
Химиотерапия 3-й линии, n равняется 10	6,26 (1,48; 8,38)
Любая предыдущая иммунотерапия, n равняется 22	8,43 (4,63; 14,46)
Терапия 1-й линии у пациентов, стратифицированных по статусу FGFR	
Мутации FGFR3, n равняется 65	9,03 (7,13; 10,41)
Слияния с участием FGFR 2/3, n равняется 23	9,59 (5,62; 11,30)
^a Пациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки. С, цисплатин; FGFR, рецептор фактора роста фибробластов	

5

[1010] Что касается периода времени до прогрессирования (TTP) при прохождении предшествующих видов терапии, то: медианное значение (95% CI) TTP для предшествующей терапии первой линии (7,34 [5,91; 8,80] месяца) было больше, чем медианное значение TTP для терапии второй (7,13 [3,78; 9,36] месяца) или третьей линии (5,70 [2,33; 8,64] месяца).

10

Таблица 4. Медианное значение ТТР во время прохождения предшествующих видов терапии

	Эрдафитиниб (8 мг один раз в сутки*) n равняется 99
ТТР, медианное значение (95% CI), месяцы	
Химиотерапия 1-й линии (n равняется 78)	7,34 (5,91; 8,80)
Химиотерапия 1-й линии, предусматривающая применение G-C (n равняется 40)	8,99 (6,37, 10,61)
Химиотерапия 1-й линии, предусматривающая применение G-Cb (n равняется 28)	6,59 (3,84, 7,39)
Химиотерапия 1-й линии, предусматривающая применение MVAC (n равняется 8)	8,34 (2,23, 12,81)
Химиотерапия 2-й линии (n равняется 29)	7,13 (3,78; 9,36)
Терапия 2-й линии, предусматривающая применение D/V/P (n равняется 15)	7,13 (3,06; 10,48)
Химиотерапия 3-й линии (n равняется 8)	5,70 (2,33; 8,64)
Терапия 3-й линии, предусматривающая применение D/V/P (n равняется 5)	5,55 (2,99; 9,46)
Любая предшествующая иммунотерапия (n равняется 20)	5,55 (2,30; 11,53)

[1011] Что касается значений частоты ответа для предшествующих и последующих видов терапии, то: в исследовании BLC2001 лечение эрдафитинибом продемонстрировало подтвержденную ORR, составляющую 40% (95% CI: 30,7; 50,1) согласно оценке исследователя. Отмечено, что только 1 из 22 пациентов (меньше 5%) ответил на предшествующую I/O терапию до лечения эрдафитинибом. Кроме того, 1 пациент, который ответил на предшествующую I/O терапию, получал в комбинации экспериментальное I/O средство. Вкратце, эти наблюдения подтверждают клиническое наблюдение о том, что опухоли с генетически измененным FGFR (люминального

подтипа 1) могут быть "иммунологически холодными" или рефрактерными к I/O терапии.

[1012] Более высокие значения ORR и DCR наблюдались при предшествующей химиотерапии первой линии и второй линии по сравнению с химиотерапией третьей линии. См. фиг. 1.

[0100] ORR и DCR при предшествующей системной терапии первой линии для пациентов с мутациями FGFR3 (n равняется 65) по сравнению с пациентами со слияниями с участием FGFR2/3 (n равняется 23) были следующими:

ORR: 20 (30,8%), 95% CI: 19,5; 42,0 по сравнению с 8 (34,8%), 95% CI: 15,3 по сравнению с 54,2

DCR: 40 (61,5%), 95% CI: 49,7; 73,4 по сравнению с 11 (47,8%), 95% CI: 27,4, 68,2

[0101] Что касается значений частоты ответа для последующих видов терапии, то: пациенты, проходившие последующую иммунотерапию после лечения эрдафитинибом, характеризовались более высокими значениями ORR и DCR по сравнению с пациентами, которые проходили химиотерапию после лечения эрдафитинибом. Отмечено, что ORR перед I/O терапией в когорте из 22 пациентов составляла менее 5%.

Таблица 5: Значения частоты ответа при применении последующих видов терапии

	Эрдафитиниб (8 мг в сутки +/- повышение дозы ^a) n равняется 99	
	ORR, n (%) [95% CI]	DCR, n (%) [95% CI]
Любая последующая терапия 1-й линии ^b (n равняется 34)	1 (2,9) [0; 8,6]	3 (8,8) [0; 18,4]
Последующая химиотерапия 1-й линии (n равняется 16)	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Последующая иммунотерапия 1-й линии (n равняется 15)	1 (6,7) [0; 19,3]	3 (20,0) [0; 40,2]
Последующая терапия 2-й линии (n равняется 9)	1 (11,1) [0; 31,6]	1 (11,1) [0; 31,6]
Последующая химиотерапия 2-й линии (n равняется 7)	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]
Последующая иммунотерапия 2-й линии (n равняется 2)	1 (50,0) [0; 100]	1 (50,0) [0; 100]

^aПациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки; ^bn равняется 2 пациента, получавших последующую терапию 1-й линии, предусматривающую радиотерапию. CI, доверительный интервал; DCR, частота контроля заболевания; NE, не поддается оценке; ORR, частота объективного ответа.

[0102] Что касается выживаемости без прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) после последующей терапии, то:

[0103] в исследовании BLC2001 медианное значение PFS составляло 5,5 месяца (95% CI: 4,2; 6,0), а медианное значение OS составляло 13,8 месяца (95% CI: 9,8; не достигнуто) при терапии эрдафитинибом.

[0104] Медианные значения PFS и OS у пациентов с мутациями FGFR3 (n равняется 74) и слияниями с участием FGFR2/3 (n равняется 25) были следующими: медианное значение OS (95% CI): 13,80 месяца (10,71; NE) по сравнению с 10,32 месяца (6,97; NE),
медианное значение PFS (95% CI): 5,59 месяца (4,90; 7,39) по сравнению с 2,83 месяца (1,64; 5,95).

[0105] Пациенты, которые проходили последующую противораковую терапию после лечения эрдафитинибом, характеризовались медианным значением PFS, составляющим 2,27 месяца (95% CI: 0,79; 2,86), и медианным значением OS, составляющим 3,52 месяца (95% CI: 2,04; 8,90). См. фиг. 2 и 3.

[0106] Отсутствие частоты объективного ответа (ORR), наблюдавшееся в когорте предшествующей иммунотерапии, которая подвергалась одобренной FDA I/O терапии (n равняется 22) в ходе BLC-2001, а также ORR при лечении с применением иммунотерапии третьей линии обеспечивает клиническое подтверждение того, что монотерапия эрдафитинибом, возможно, оказывала эффект иммунного примирования на микроокружение опухоли, и подчеркивает потенциальную клиническую пользу последовательного подхода с применением ингибиторов контрольных точек (например, последующего введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа после монотерапии ингибитором FGFR, таким как эрдафитиниб).

[0107] Пример 2. Клиническое исследование

[0108] BLC2002 (NCT03473743) представляет собой исследование фазы 1b-2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба плюс цетрелимаб, моноклонального антитела к PD-1, у субъектов с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком с выбранными изменениями гена FGFR.

[0109] Фаза 1b представляет собой часть исследования с повышением дозы, где изучали две дозовые когорты (стандартные когорты и альтернативные когорты)

эрдафитиниба, при этом доза цетрелимаба для внутривенного (IV) введения была фиксированной. В стандартных когортах (DL1, DL2 или DL2A) введение эрдафитиниба и цетрелимаба начинается одновременно с дня 1 цикла 1 (C1D1). В альтернативных когортах (DL1B или DL2B) введение эрдафитиниба начинается в C1D1, а введение цетрелимаба начинается на 1 цикл (4 недели) позже, в день 1 цикла 2 (C2D1) (также называемого 28-дневным вводным периодом применения эрдафитиниба).

[0110] Кровь для профилирования иммунных клеток собирали в четыре момента времени (C1D1, C1D15, C2D1 и C3D1) и подвергали анализу посредством проточной цитометрии в режиме реального времени. Активация Т-клеток количественно определяется как кратное увеличение долей 1) CD38+CD3, CD38+CD4 или CD38+CD8 Т-клеток от общего числа лимфоцитов или популяций CD3 Т-клеток и 2) CD38+ клеток от общего числа популяций CD4+ или CD8+ Т-клеток по сравнению с долями на исходном уровне в C1D1.

[0111] Были проанализированы лонгитюдные образцы крови из DL2A (когорта E8J: 8 мг эрдафитиниба плюс 240 мг цетрелимаба), DL2B (когорта E8RJ: 28-дневный вводный период применения 8 мг эрдафитиниба плюс 240 мг цетрелимаба) и DL2 (когорта EJ: 8 мг эрдафитиниба с возможными корректировками дозы до 9 мг в зависимости от измеренных в C1D15 уровней фосфатов плюс 240 мг цетрелимаба).

[0112] В случае когорты E8RJ было выявлено устойчивое увеличение доли CD38+CD3 Т-клеток (фиг. 4a) и подгруппы CD38+CD4 Т-клеток (фиг. 4b) в популяции лимфоцитов. Примечательно, что доля CD38+CD8 Т-клеток в случае E8RJ резко увеличилась в C1D15 в ответ на лечение только эрдафитинибом и еще больше увеличилась в C3D1 при применении цетрелимаба в C2D1 (фиг. 4c). Подобные результаты наблюдались в отношении доли CD38+CD3 Т-клеток (фиг. 5a), подгруппы CD38+CD4 Т-клеток (фиг. 5b) и подгруппы CD38+CD8 Т-клеток (фиг. 5c) от общей популяции CD3 Т-клеток, а также в отношении доли CD38+ клеток от общего числа CD4+ (фиг. 6a) и CD8+ клеток из общей популяции CD8+ (фиг. 6b) Т-клеток. В противоположность этому, доля CD38+ Т-клеток в случае E8J и EJ продемонстрировала пиковое увеличение только в C1D15, а затем упала до уровня, аналогичного таковому для C1D1, в более поздние моменты времени. Эти результаты указывают на то, что последовательное введение эрдафитиниба с последующим введением цетрелимаба может стимулировать и продлевать активацию Т-клеток в периферической крови.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, при этом способ включает: введение терапевтически эффективного количества ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подвергался лечению ингибитором FGFR.
5
2. Способ по п. 1, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Способ по любому из пп. 1-2, где перед стадией введения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациент демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на ингибитор FGFR.
10
4. Способ по любому из пп. 1-3, где перед стадией введения ингибитора FGFR пациент подвергался лечению первым ингибитором контрольных точек иммунного ответа и демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на указанный первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа.
15
5. Способ по любому из пп. 1-4, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1.
6. Способ по любому из пп. 1-4, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, атезолизумаб или ниволумаб.
20
7. Способ по любому из пп. 1-4, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86.
8. Способ по любому из пп. 1-4, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба, антитела к CSF1R, тремелимумаба и ипилимумаба.
25
9. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента была диагностирована опухоль с генетически измененным FGFR.

10. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря.
11. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак.
- 5 12. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3.
- 10 13. Способ по любому из пп. 1-8, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.
- 15 14. Способ по любому из пп. 1-13, где вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 и их комбинации.
- 20 15. Способ по любому из пп. 1-14, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб и его вводят в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки.
- 25 16. Способ по любому из пп. 1-15, где способ является эффективным для достижения полного или частичного ответа у пациента, например, для уменьшения объема опухоли у пациента и/или прекращения или снижения прогрессирования заболевания.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.
18. Способ лечения пациента, у которого диагностирован рак, посредством введения ингибитора FGFR в количестве, эффективном для повышения

чувствительности у пациента к ингибитору контрольных точек иммунного ответа, при этом способ включает:

5 введение ингибитора FGFR пациенту в ходе второго периода времени, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа не вводят в ходе указанного второго периода времени, и

после указанного второго периода времени введение ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациенту в ходе третьего периода времени, где ингибитор FGFR не вводят пациенту в ходе указанного третьего периода времени, где:

(a) у пациента был диагностирован рак с генетически измененным FGFR,

10 (b) пациенту вводили первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа в ходе первого периода времени и перед вторым периодом времени, где ингибитор FGFR не вводили пациенту в ходе указанного первого периода времени, и

(c) у пациента не наблюдался ответ на первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа в ходе указанного первого периода времени.

15 19. Способ по п. 18, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

20 20. Способ по п. 18, где ингибитор FGFR представляет собой свободное основание эрдафитиниба.

21. Способ по любому из пп. 18-20, где у пациента наблюдался ответ на ингибитор FGFR в ходе указанного второго периода времени.

22. Способ по любому из пп. 18-21, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1.

25 23. Способ по любому из пп. 18-21, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, атезолизумаб или ниволумаб.

24. Способ по любому из пп. 18-21, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86.
25. Способ по любому из пп. 18-21, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба, антитела к CSF1R, тремелимумаба и ипилимумаба.
26. Способ по любому из пп. 18-21, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.
27. Способ по любому из пп. 18-26, где у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря.
28. Способ по любому из пп. 18-26, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак.
29. Способ по любому из пп. 18-26, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3.
30. Способ по любому из пп. 18-26, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.
31. Способ по любому из пп. 18-30, где пациент характеризуется вариантом FGFR, выбранным из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3v1; FGFR3:TACC3v3 и их комбинации.

32. Способ по любому из пп. 18-31, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб и его вводят в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки в ходе указанного второго периода времени.

5 33. Способ по любому из пп. 18-32, где способ является эффективным для достижения полного или частичного ответа у пациента, например, для уменьшения объема опухоли у пациента и/или прекращения или снижения прогрессирования заболевания.

10 34. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения в лечении рака у пациента, где пациент характеризуется вариантом FGFR и подвергнулся предварительному лечению ингибитором FGFR.

35. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по п. 34, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

15 36. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-35, где перед применением ингибитора контрольных точек иммунного ответа пациент демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на ингибитор FGFR.

20 37. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-36, где перед применением ингибитора FGFR пациент подвергнулся лечению первым ингибитором контрольных точек иммунного ответа и демонстрировал прогрессирование заболевания в ответ на указанный первый ингибитор контрольных точек иммунного ответа.

25 38. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-37, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1.

39. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-37, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, атезолизумаб или ниволумаб.

40. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-37, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86.

5 41. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-37, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба, антитела к CSF1R, тремелиумаба и ипилимумаба.

10 42. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-41, где у пациента была диагностирована опухоль с генетически измененным FGFR.

43. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-41, где у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря.

15 44. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-41, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак.

45. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-41, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3.

20 46. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-41, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами
25 или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

30 47. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-46, где вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 и их комбинации.

48. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-47, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб, и он вводится в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки.

5 49. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-48, где применение является эффективным для достижения полного или частичного ответа у пациента, например, для уменьшения объема опухоли у пациента и/или прекращения или снижения прогрессирования заболевания.

10 50. Ингибитор контрольных точек иммунного ответа для применения по любому из пп. 34-49, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.

51. Ингибитор FGFR для повышения чувствительности у пациента с раком к ингибитору контрольных точек иммунного ответа.

15 52. Ингибитор FGFR для применения по п. 51, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1.

53. Ингибитор FGFR для применения по п. 51, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой пембролизумаб, атезолизумаб или ниволумаб.

20 54. Ингибитор FGFR для применения по п. 51, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой антитело, которое блокирует взаимодействие между CTLA-4 и CD80 или CD86.

25 55. Ингибитор FGFR для применения по п. 51, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба, антитела к CSF1R, тремелимумаба и ипилимумаба.

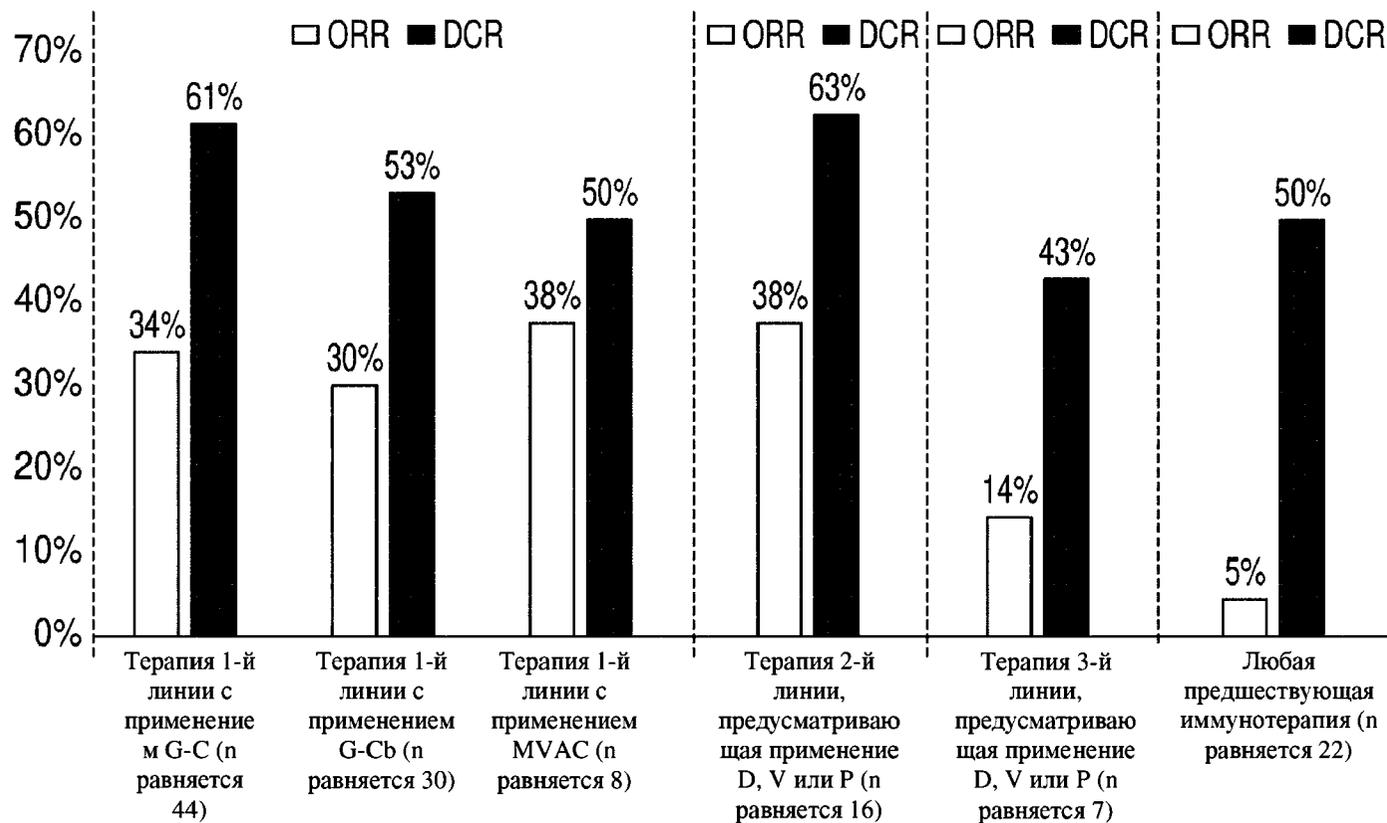
56. Ингибитор FGFR для применения по п. 51, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.

57. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где пациент характеризуется вариантом FGFR.
58. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где у пациента была диагностирована опухоль с генетически измененным FGFR.
- 5 59. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря.
60. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак.
- 10 61. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3.
- 15 62. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где у пациента был диагностирован местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак, характеризующийся генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3, и у пациента наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.
- 20 63. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-56, где вариант FGFR выбран из группы, состоящей из FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:интрон TACC3; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 и их комбинации.
- 25 64. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-63, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
65. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-63, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб, и он вводится в количестве от приблизительно 8 мг до приблизительно 9 мг в сутки.

66. Ингибитор FGFR для применения по любому из пп. 51-65, где ингибитор контрольных точек иммунного ответа представляет собой цетрелимаб.

Фиг. 1

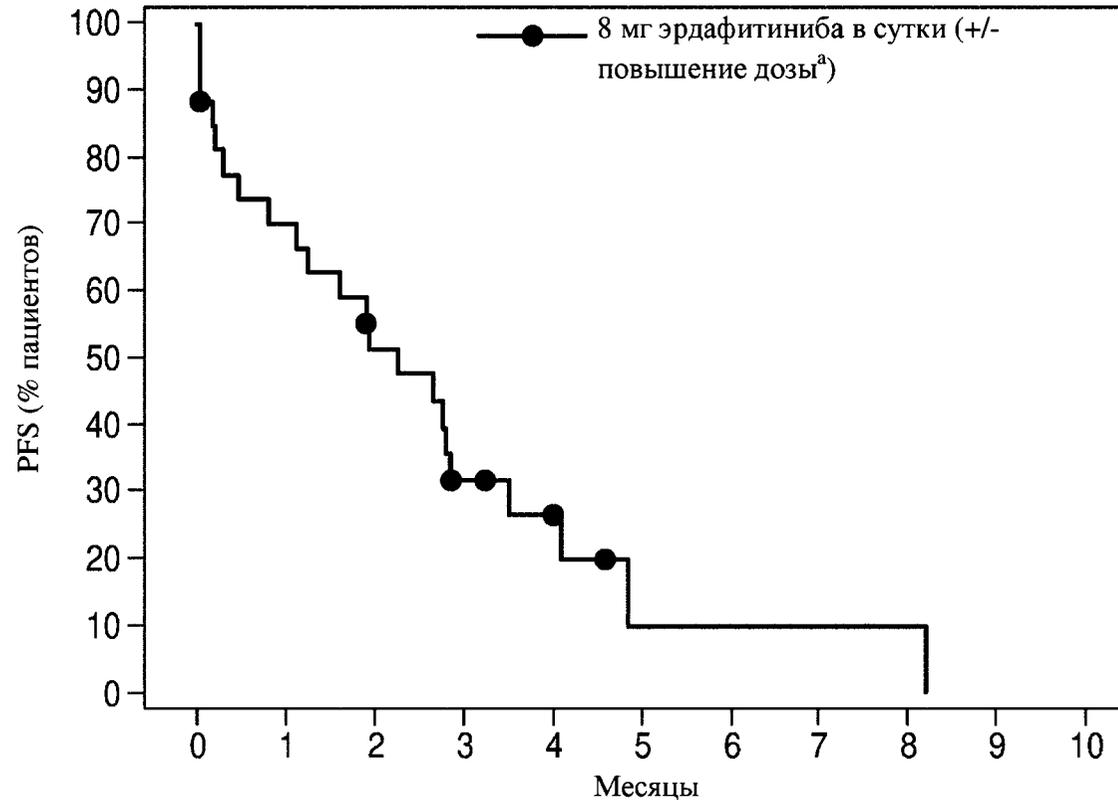
Фигура 1. Значения частоты ответа с применением предшествующих видов системной терапии



С, цисплатин; Сб, карбоплатин ; DCR, частота контроля заболевания; D, V или P, доцетаксел/винфлунин/паклитаксел; G, гемцитабин; MVAC, метотрексат/винбластин/доксорубин/цисплатин или метотрексат/винбластин/эпирубицин/цисплатин; ORR, частота объективного ответа

Фиг. 2

Фигура 2. График Каплана-Мейера для PFS после последующей терапии эрдафитинибом

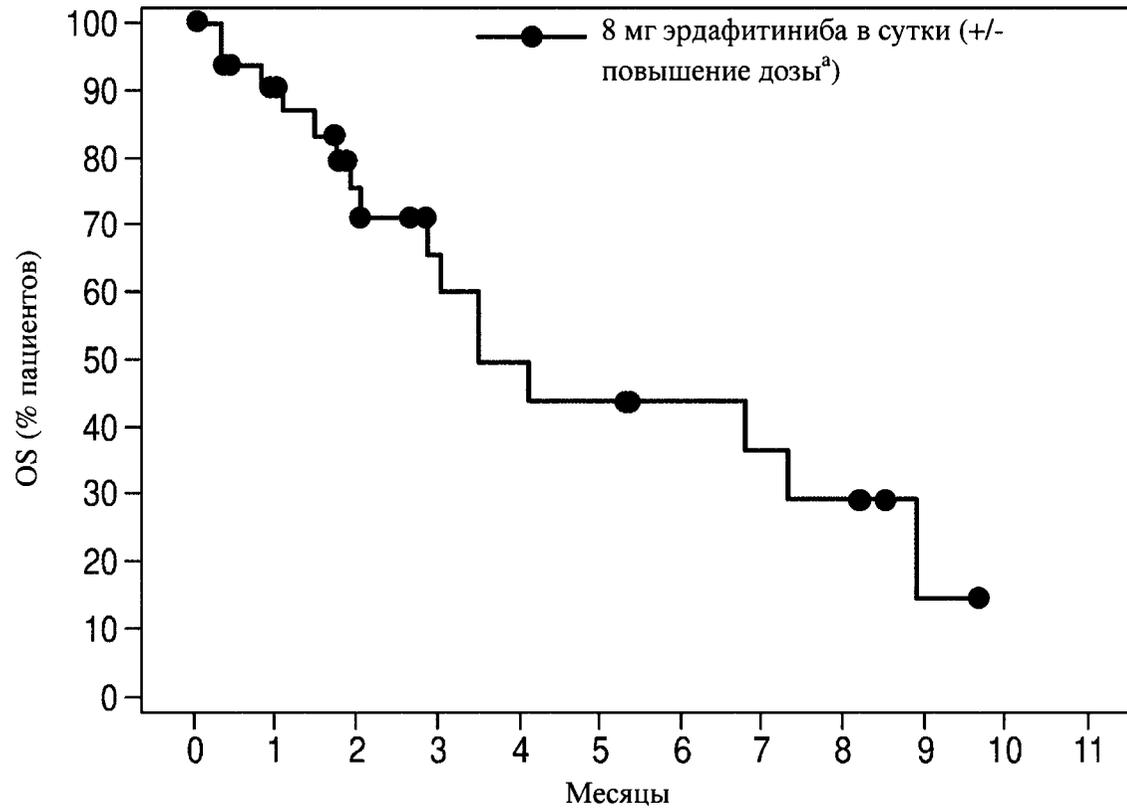


Пациенты с риском 34 19 13 7 5 1 1 1 1 0 0

Пациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки. PFS, выживаемость без прогрессирования

Фиг. 3

Фигура 3. График Каплана-Мейера для OS после последующей терапии эрдафитинибом

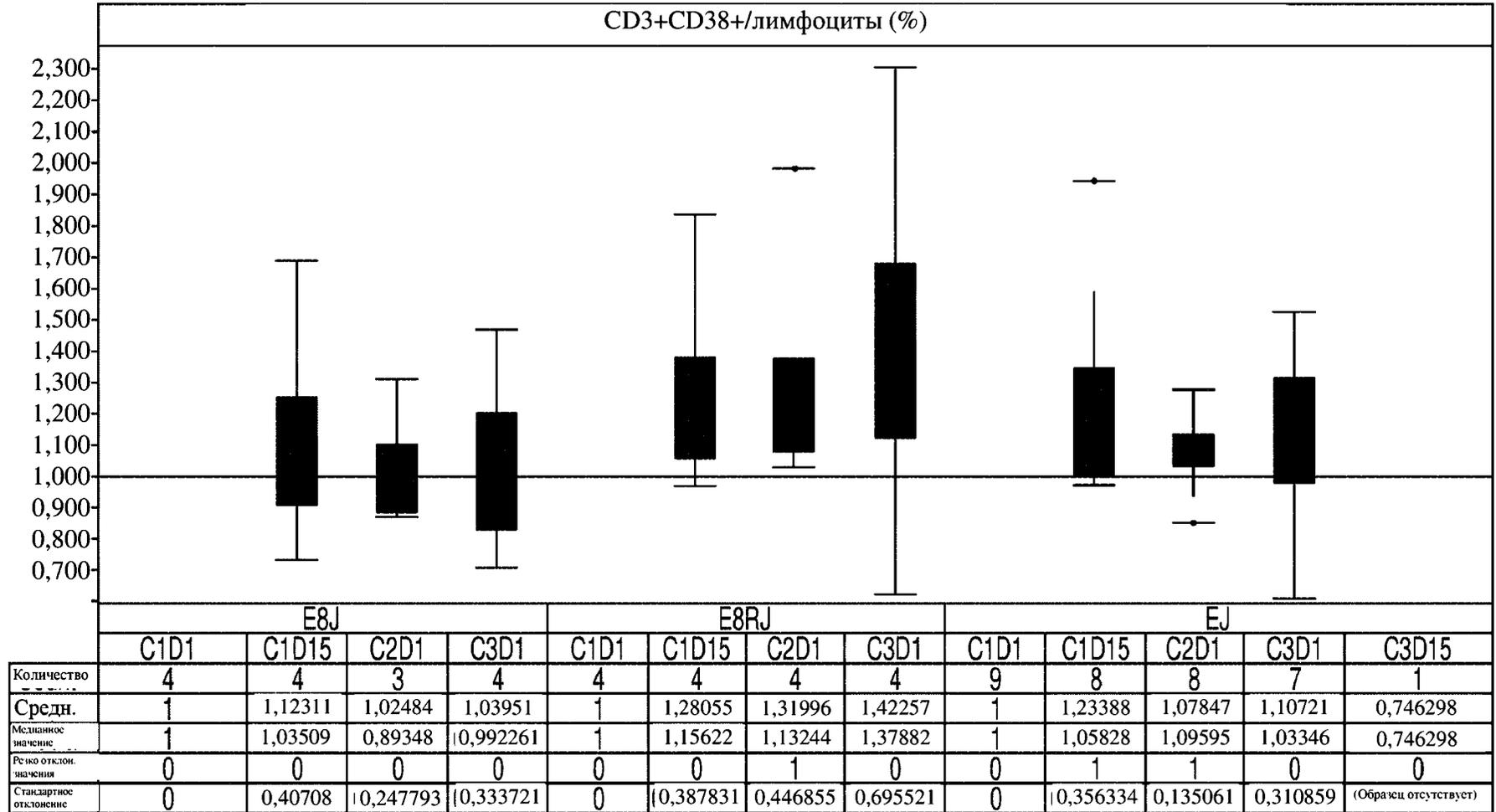


Пациенты с риском 34 26 18 12 9 8 6 5 4 1 0 0

Пациентам, у которых уровень фосфатов в сыворотке крови составлял меньше 5,5 мг/дл в день 14 цикла 1, и у которых не наблюдалось токсичности, связанной с эрдафитинибом, повышали дозу до 9 мг в сутки. OS, общая выживаемость

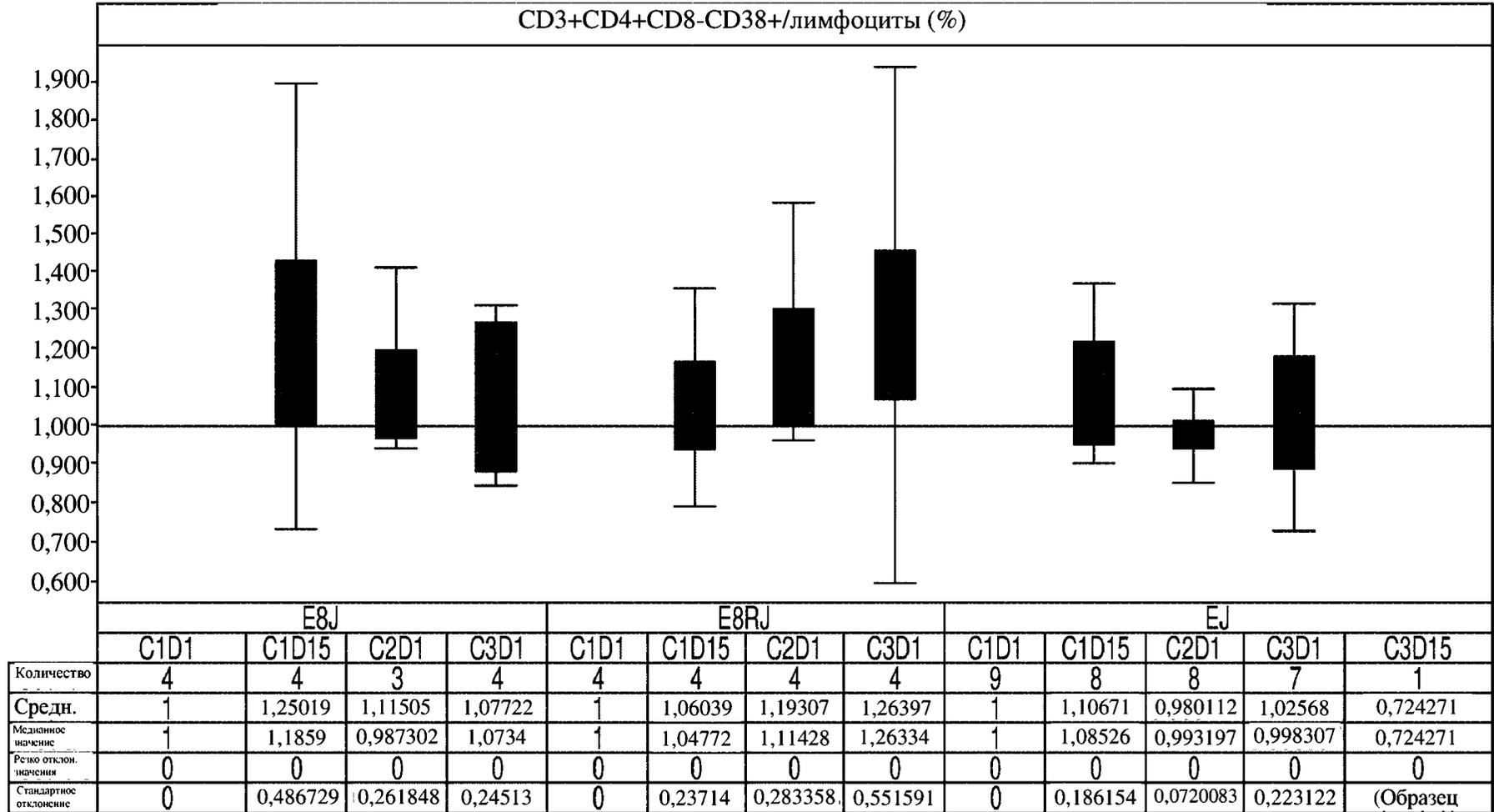
Фиг. 4а

Кратная индукция CD3+CD38+/лимфоцитов (%) по сравнению с C1D1



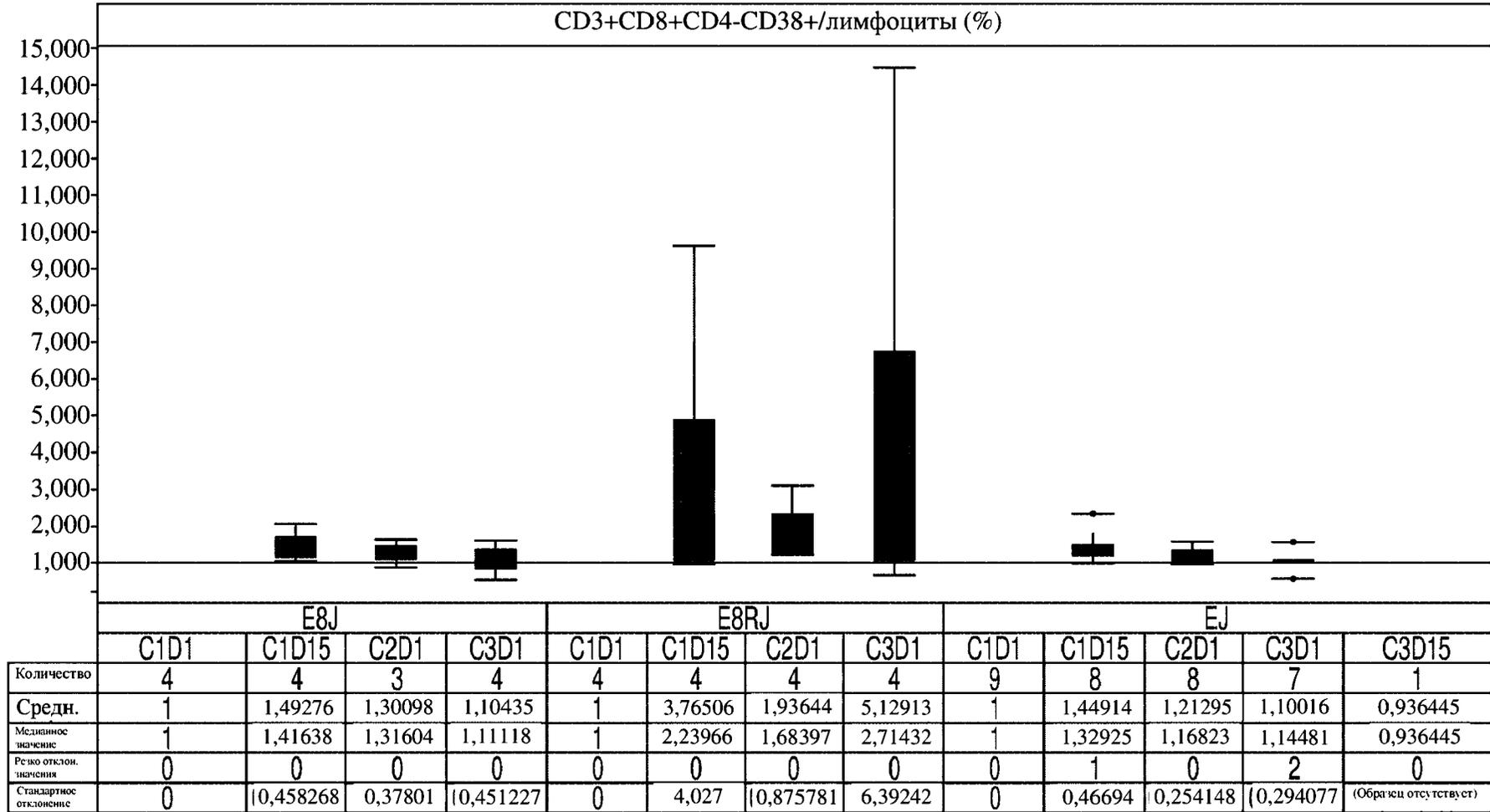
Фиг. 4b

Кратная индукция CD38+CD4 Т-клеток/лимфоцитов (%) по сравнению с C1D1



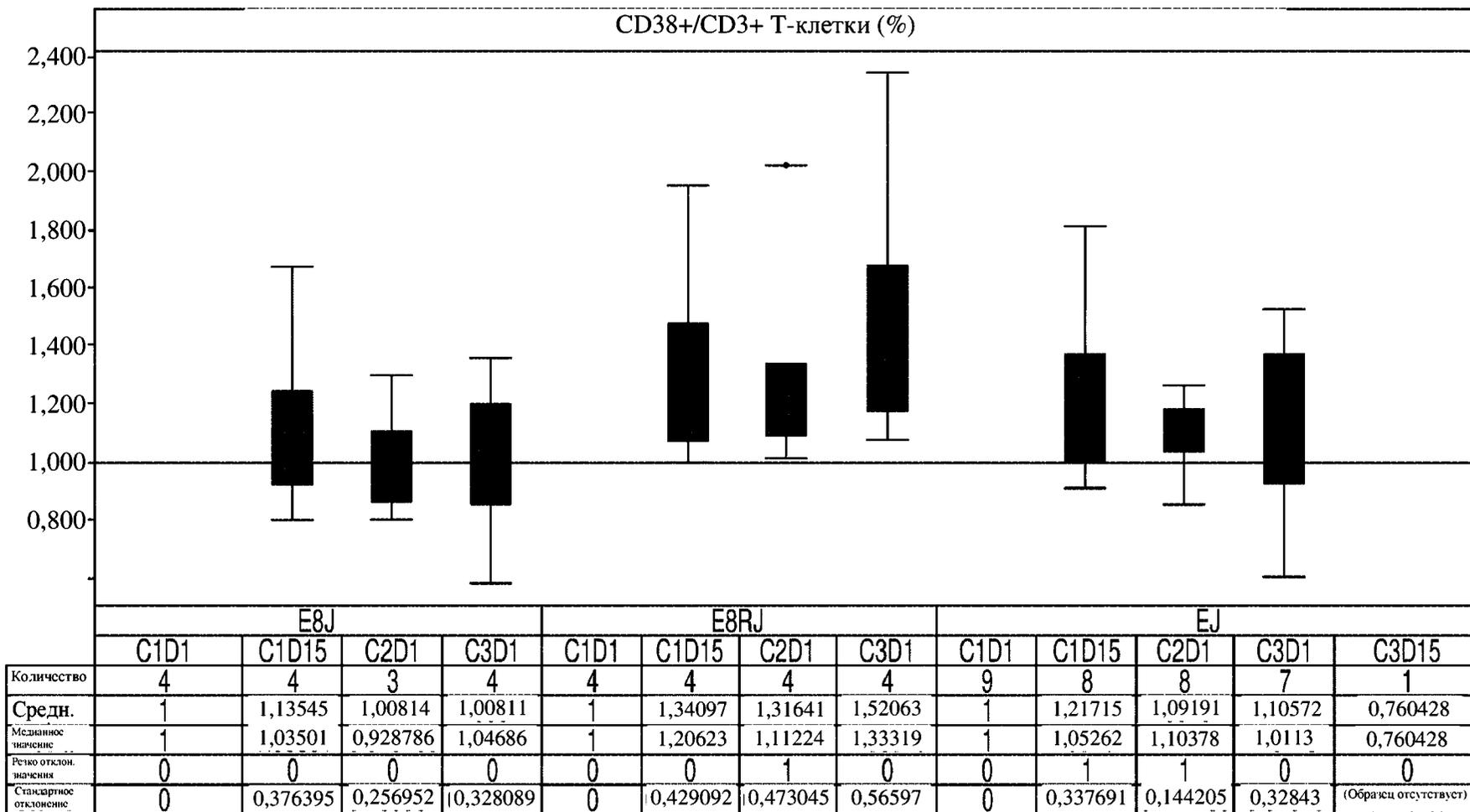
Фиг. 4с

Кратная индукция CD38+CD8 Т-клеток/лимфоцитов (%) по сравнению с C1D1



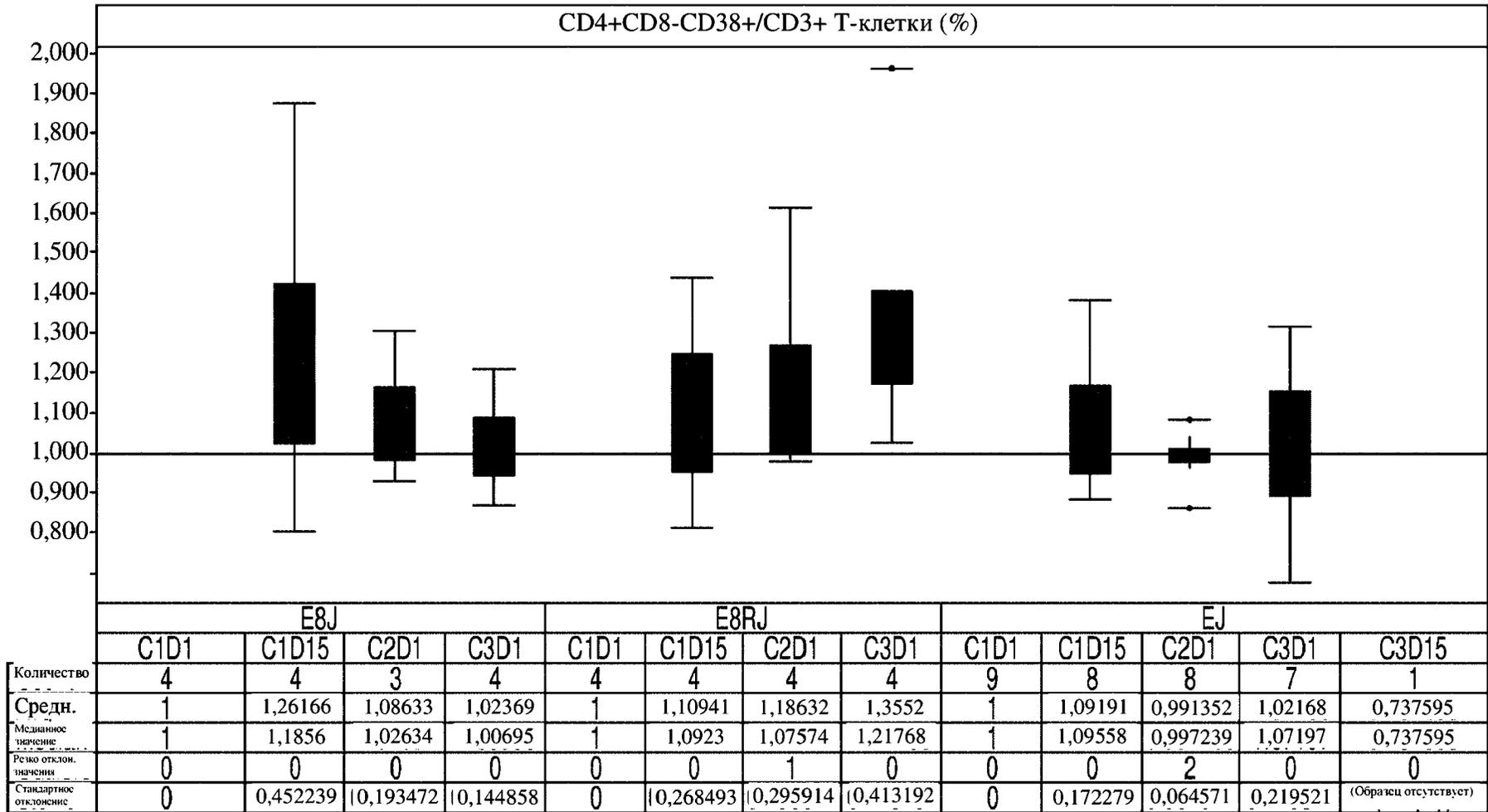
Фиг. 5а

Кратная индукция CD38+/CD3+ Т-клеток (%) по сравнению с C1D1



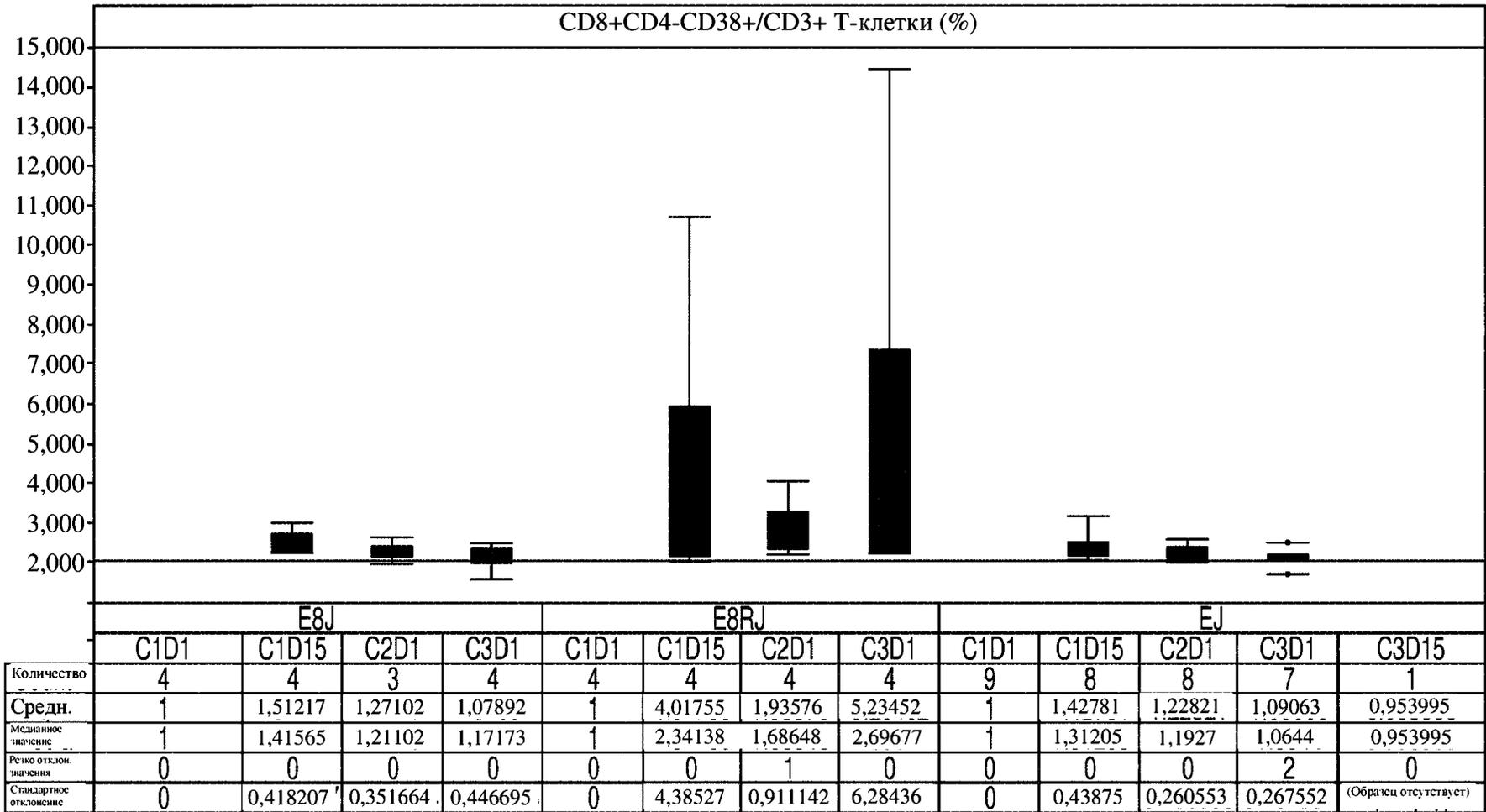
Фиг. 5b

Кратная индукция CD38+CD4 Т-клеток/CD3+ Т-клеток (%) по сравнению с C1D1



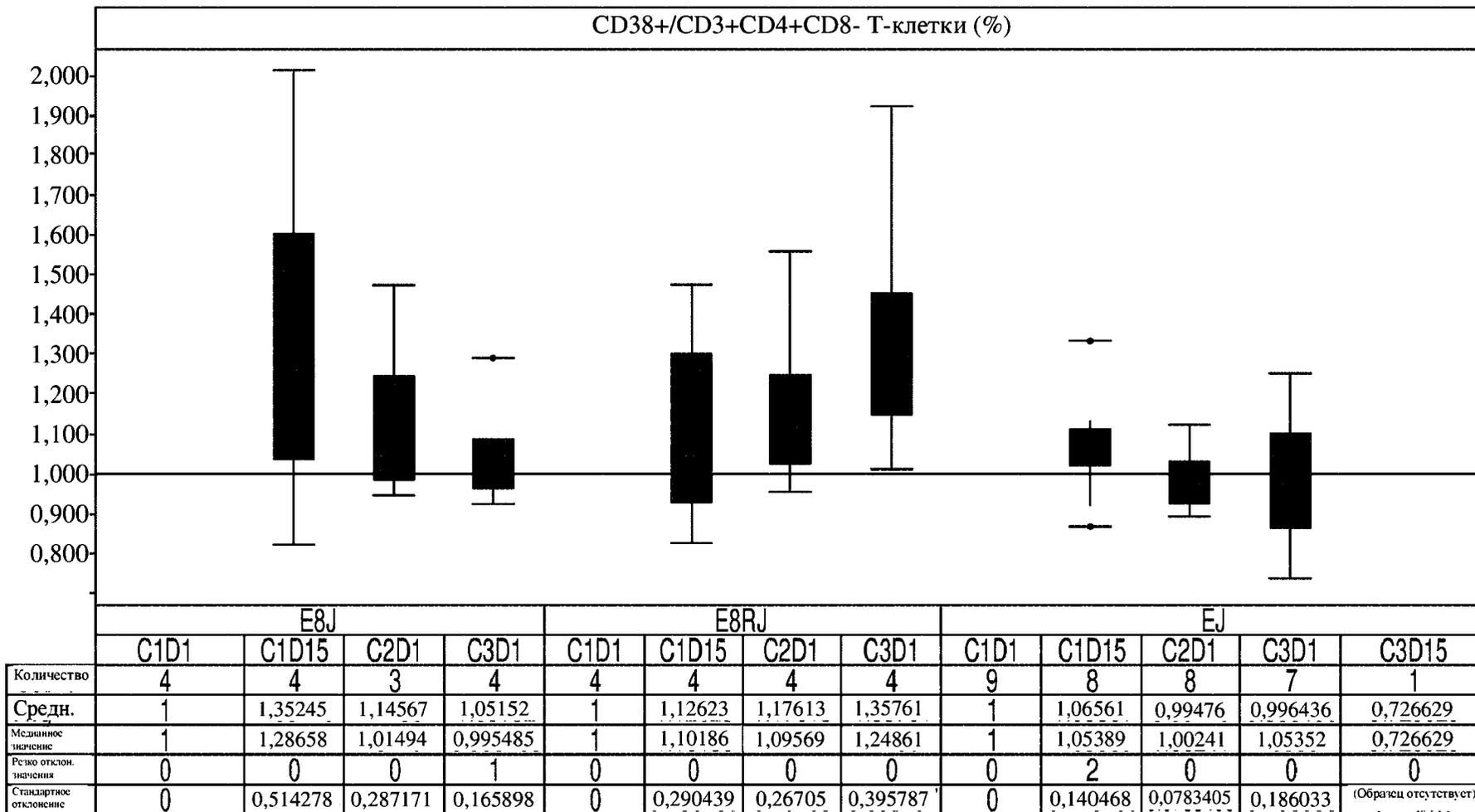
Фиг. 5с

Кратная индукция CD38+CD8 Т-клеток/CD3+ Т-клеток (%) по сравнению с C1D1



Фиг. 6а

Кратная индукция CD38+/CD4+ Т-клеток (%) по сравнению с C1D1



Фиг. 6b

Кратная индукция CD38+/CD8+ Т-клеток (%) по сравнению с C1D1

