

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292291 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.24

(22) Дата подачи заявки
2021.02.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ FGFR И СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К PD1
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

(31) 62/975,526; 63/025,817; 63/055,187;
63/078,205; 63/078,736; 63/083,316
(32) 2020.02.12; 2020.05.15; 2020.07.22;
2020.09.14; 2020.09.15; 2020.09.25
(33) US
(86) PCT/EP2021/053384
(87) WO 2021/160763 2021.08.19
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Монга Маниш (US)

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

(57) В изобретении раскрыты способы лечения уротелиальной карциномы. В частности, раскрытые способы включают виды комбинированной терапии для лечения уротелиальной карциномы, предусматривающие введение ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

A1

202292291

202292291

A1

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗ FGFR И СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К PD1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В данном документе раскрыты способы лечения уротелиальной карциномы. В частности, раскрыты способы включают виды комбинированной терапии для лечения уротелиальной карциномы, предусматривающие введение ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

10

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рак мочевого пузыря представляет собой наиболее распространенный вид злокачественной опухоли, вовлекающей мочевыводящую систему. Уротелиальная карцинома (UC) представляет собой преобладающий гистологический тип и находится на четвертом месте среди наиболее распространенных видов рака у мужчин и на одиннадцатом месте среди наиболее распространенных видов рака у женщин. Cancer Genome Atlas Research Network. *Nature*. 2014 Mar 20;507(7492):315-322. Пациенты с местнораспространенной UC или метастатической или хирургически неоперабельной UC (mUC) характеризуются неблагоприятными исходами при видах терапии второй линии, следующих за рецидивом при применении химиотерапии на основе цисплатина. Yafi FA, et al. *Curr Oncol*. 2011;18:e25-e34.

15

20

У пациентов с mUC, особенно при люминальной mUC I подтипа, часто встречаются изменения FGFR, и они могут обуславливать конститутивную передачу сигнала с участием FGFR, которая может способствовать канцерогенезу. Haugsten EM, et al. *Mol Cancer*. 2018;8:1439-1452. У по меньшей мере 20% пациентов с mUC имеются изменения FGFR, и мутации FGFR даже более распространены (37%) у пациентов с UC верхних UC-путей. Knowles MA, et al. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:25-41. Li Q, et al. *Curr Urol Rep*. 2016;17:12; 7.

25

30

Для пациентов с уротелиальной карциномой, положительных в отношении мутаций или слияний с участием FGFR, необходимы новые способы лечения рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, например, введение ингибитора FGFR, в частности, в дозе,

составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, в частности, в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, цетрелимабом, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, например, введение эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, перорально, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, в частности цетрелимабом, в частности, цетрелимабом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, цетрелимабом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, IV, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описана комбинация эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, в пероральной форме, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в частности цетрелимаба, в частности, цетрелимаба в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, цетрелимаба в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, IV, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у

пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

5 В данном документе описан эрдафитиниб для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, перорально, и где в конкретном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой цетрелимаб, и где в конкретном варианте осуществления цетрелимаб вводится или 10 подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, IV. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с эрдафитинибом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, перорально, и где в конкретном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой цетрелимаб, и где в конкретном варианте осуществления цетрелимаб вводится или 20 подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, IV. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано применение эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, перорально, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где эрдафитиниб применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, в частности цетрелимабом, в частности, цетрелимабом в дозе, составляющей приблизительно 30

240 мг, один раз в две недели, IV. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, в частности цетрелимаба, в частности, цетрелимаба в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, IV, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с эрдафитинибом в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в частности, в пероральной форме. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической. В дополнительных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа, по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом не приводит к гематологической токсичности, в частности, не приводит к гематологической токсичности 3 степени или выше. В еще одних дополнительных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом не приводит к токсичности, отличной от гематологической, 3 степени или выше.

В определенных вариантах осуществления пациент получал по меньшей мере один вид системной терапии для лечения уротелиальной карциномы перед введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один вид системной терапии для лечения уротелиальной карциномы представляет собой химиотерапию платиносодержащими препаратами. В дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в ходе по меньшей мере одной линии химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее. В еще одних дополнительных вариантах осуществления химиотерапия платиносодержащими препаратами представляет собой неoadъювантную химиотерапию

платиносодержащими препаратами или адъювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами. В еще одних дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в пределах 12 месяцев после по меньшей мере одной линии неоадъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

В некоторых вариантах осуществления пациент не получал системную терапию для лечения уротелиальной карциномы перед указанным введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления пациенту не подходит цисплатин. В дополнительных вариантах осуществления пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале ECOG, равным 2 или меньше.

В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию. В еще одних дополнительных вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы или пути применения дополнительно включают оценку биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR2 или FGFR3 перед введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.

В дополнительных вариантах осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб. В дополнительных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят ежедневно, в частности один раз в день. В еще нескольких дополнительных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день по графику непрерывного ежедневного введения доз. В

дополнительных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг в день до 9 мг в день после начала лечения, если у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO₄) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб представлен в твердой лекарственной форме. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

В определенных вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой цетрелимаб. В дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят посредством внутривенной инфузии. В еще одних дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (а) один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель; (b) один раз в две недели; (c) один раз в три недели; (d) один раз в четыре недели; (e) один раз в пять недель или (f) один раз в шесть недель. В дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, в частности, 240 мг один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения. В дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, в частности, 480 мг один раз в 4 недели. В дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, в частности, 480 мг один раз в 4 недели, с цикла 5 лечения и далее. В дополнительных вариантах осуществления цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, в частности, 360 мг один раз в три недели.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент

вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрены способы лечения уротелиальной карциномы, включающие (а) оценку биологического образца от пациента с уротелиальной карциномой в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности, изменений гена FGFR2 или 3; и (b) введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), пациенту, если одно или несколько изменений гена FGFR, в частности изменения гена FGFR2 или 3, присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от

пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг

(например, один раз в две недели), для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг (например, один раз в две недели), в ходе циклов 1-4 лечения.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрены способы лечения уротелиальной карциномы, включающие (а) оценку биологического образца от пациента с уротелиальной карциномой в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности изменений гена FGFR2 или 3; и (б) введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), пациенту, если одно или несколько изменений гена FGFR, в частности изменения гена FGFR2 или 3, присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей

приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или

его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей

приблизительно 480 мг (например, один раз в четыре недели), с цикла 5 лечения и далее.

Как описано в данном документе, цикл определяют как 4-недельный период; или цикл определяют как 28-дневный период.

5 Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей
10 приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном
15 варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе,
20 составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC,
25 составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрены способы лечения уротелиальной карциномы, включающие (а) оценку биологического образца от пациента с уротелиальной карциномой в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности изменений гена FGFR2 или 3; и (b) введение
30 ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), пациенту, если одно или несколько изменений гена FGFR, в частности изменения гена FGFR2 или 3, присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно

предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или

генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе,

составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 360 мг (например, один раз в три недели), для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно

8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

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

На **фиг. 1** показана схема многоцентрового открытого исследования фазы 1b/2 с повышением дозы для оценки эрдафитиниба с цетрелимабом. ERDA означает "эрдафитиниб", CET означает "цетрелимаб", UpT означает "повышение дозы", C1D1 означает "день 1 цикла 1", C2D2 означает "день 2 цикла 2", R означает "рандомизированный", и DL означает "уровень дозы". Примечание (a): 8 мг с повышением дозы (DL2 и DL2A) или без него можно считать одним и тем же уровнем дозы. Примечание (b): без UpT = повышение дозы не допускается. Примечание (c): UpT = допускалось повышение дозы ERDA (следующее за RP2D повышение дозы ERDA от 8 мг до 9 мг в C1D15 с учетом уровня фосфатов [PO₄]). Примечание (d): RP2D изначально определяли как 8 мг ERDA UpT + CET, однако после внесения поправок в

протокол она была пересмотрена и составляла 8 мг ERDA без UpT для фазы 2 исследования.

На **фиг. 2** представлен график, на котором показано максимальное процентное снижение суммы диаметров целевых новообразований по сравнению с исходным уровнем для популяции оценки безопасности. Ось y обозначает максимальное снижение по сравнению с исходным уровнем (%) и ось x обозначает пациента. Для квалификации ответа в качестве стабилизации заболевания (SD) последующие измерения должны были отвечать критериям стабилизации заболевания по меньшей мере один раз при минимальном интервале, составляющем не менее чем 6 недель после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Один пациент не подлежал оценке ответа, поскольку у него отсутствовало поддающееся измерению заболевание на исходном уровне, и, таким образом, пациент был исключен из анализа в отношении наличия ответа. На момент окончания сбора данных у 1 другого пациента не была выполнена последующая оценка опухоли в период проведения исследования. Для того чтобы учитывать данный случай как PR, требовалось второе сканирование для подтверждения ответа. Столбцы обозначены как uPR (неподтвержденный PR), SD (стабилизация заболевания), PR (частичный ответ) и NE (не поддается оценке).

На **фиг. 3** представлен график, на котором показано изменение показателя уменьшения опухоли (целевого новообразования) в процентах с течением времени по сравнению с исходным уровнем для популяции оценки безопасности. Ось y обозначает уменьшение опухоли в процентах по сравнению с исходным уровнем (%), и ось x обозначает временные точки оценки опухоли в днях.

На **фиг. 4А, фиг. 4В и фиг. 4С** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в ходе исследования фазы 1b для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

На **фиг. 5А, фиг. 5В и фиг. 5С** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 1b для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

На **фиг. 6А и фиг. 6В** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 1b для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

На **фиг. 7А, фиг. 7В и фиг. 7С** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в ходе исследования фазы 2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

На **фиг. 8А, фиг. 8В и фиг. 8С** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

5 На **фиг. 9А и фиг. 9В** проиллюстрированы доли Т-клеток по сравнению с исходным уровнем в исследовании фазы 2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

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

Определенная терминология

25 Переходные термины "содержащий", "по сути состоящий из" и "состоящий из" предназначены для обозначения их общепринятых значений в профессиональном языке патентов; то есть (i) термин "содержащий", который является синонимом терминов "включающий", "включающий в себя" или "характеризующийся", является
30 включающим или открытым и не исключает дополнительные, не упомянутые элементы или стадии способа; (ii) термин "состоящий из" исключает любые элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения или варианте осуществления; и (iii) термин "по сути состоящий из" ограничивает объем пункта формулы изобретения или варианта осуществления указанными материалами или стадиями "и теми, которые существенно не влияют на основную(-ые) и новую(-ые) характеристику(-и)"

заявляемого изобретения или варианта осуществления. Более конкретно, основные и новые характеристики относятся к способности способа обеспечивать по меньшей мере одно из преимуществ, описанных в данном документе, в том числе без ограничения способности улучшать выживаемость популяции людей по сравнению с

5 выживаемостью сравнительной популяции людей, описанной в другом месте данного документа. Также предусмотрены варианты осуществления, описанные посредством фразы "содержащий" (или ее эквивалентов), как и те варианты осуществления, которые независимо описаны посредством выражений "состоящий из" и "по сути состоящий из".

10 Если значение выражено в качестве примерной величины путем применения обозначения "приблизительно", то понятно, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Если не указано иное, то термин "приблизительно" означает отклонение на $\pm 10\%$ от связанного с ним значения, однако дополнительные варианты осуществления включают таковые, где отклонение может составлять $\pm 5\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$ или $\pm 50\%$, в частности, термин "приблизительно" означает отклонение на $\pm 5\%$ или $\pm 10\%$ от связанного с ним значения, более конкретно, $\pm 5\%$.

15

При наличии перечня, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент из этого перечня и каждая комбинация из этого перечня представляет собой отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов

20 осуществления, представленный в виде "А, В или С", следует интерпретировать как включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

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

25 Следующие сокращения используют во всем настоящем раскрытии: FGFR (рецептор фактора роста фибробластов); FGFR3-TACC3 V1 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и вариант 1 трансформирующего кислотного белка 3, содержащего суперспираль); FGFR3-TACC3 V3 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и вариант 3 трансформирующего кислотного белка 3, содержащего суперспираль);

30 FGFR3-BAIAP2L1 (слияние генов, кодирующих FGFR3 и белок 1, подобный белку 2, ассоциированному со специфичным для головного мозга ингибитором ангиогенеза 1); FGFR2-BICC1 (слияние генов, кодирующих FGFR2 и гомолог 1 Bicaudal C); FGFR2-CASP7 (слияние генов, кодирующих FGFR2 и каспазу 7).

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

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

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое является эффективным, в необходимых дозах и в течение необходимых
15 промежутков времени, для достижения требуемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от факторов, таких как статус заболевания, возраст, пол и вес индивидуума, а также способность терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать требуемый ответ у индивидуума. Иллюстративные показатели эффективного
20 терапевтического средства или комбинации терапевтических средств включают, например, улучшение самочувствия пациента.

Термин "дозировка" относится к информации о количестве терапевтического средства, подлежащего приему субъектом, и частоте раз приема терапевтического средства субъектом.

25 Термин "доза" относится к количеству или величине терапевтического средства, подлежащего приему каждый раз.

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

30 Термины "совместное введение" или подобные, используемые в данном документе, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту, и они предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводят одним и тем же или разными путями введения или в одно и то же или разное время.

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

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

Термины "частота объективного ответа" или "частота общего ответа" (ORR), используемые взаимозаменяемо в данном документе, определяются как процентная доля участников с PR или CR, определенная с помощью RECIST версии 1.1, согласно оценке исследователем.

Термин "частота контроля заболевания" (DCR) определяется как процентная доля участников, которые достигли SD и подтвержденного и неподтвержденного CR и PR.

Термин "виды дозолимитирующей токсичности" (DLT) определяется как гематологическая/отличная от гематологической токсичность 3 степени или выше. Виды токсичности, описанные в данном документе, оцениваются в отношении степени тяжести в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE) версии 4.03. Критерии для видов токсичности, отличных от гематологических, описанных в данном документе, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии токсичности, отличной от гематологической

Любая токсичность 3 степени	Исключения
	Астения, анорексия, лихорадка или запор
	Усталость, которая улучшается до ≤ 2 степени через ≤ 7 дней
	Тошнота, продолжающаяся ≤ 7 дней, отвечающая на BSC ^a
	Рвота и диарея, которые разрешаются через ≤ 3 с помощью BSC ^a
	Отклонения лабораторных показателей, которые не требуют госпитализации и не оцениваются исследователем как клинически значимые
	Усугубление клинических проявлений опухоли (определяемое как локальная боль, раздражение или сыпь, расположенные на участках, соответствующих известной или предполагаемой опухоли), которое улучшается до ≤ 2 степени через ≤ 7 дней
	Повышение уровня AST или ALT в течение ≤ 7 дней
Любая токсичность 4 степени	Отсутствует
Любая токсичность 5 степени	Отсутствует
Повышение уровня AST или ALT $>3 \times$ ULN, соответствующее критериям закона Хая ^b	

Сокращения: ALT = аланинаминотрансфераза; AST = аспартатаминотрансфераза; BSC = оптимальная поддерживающая терапия; ULN = верхняя граница нормы. а оптимальная поддерживающая терапия (включающая введение электролитов и гормонов, где это клинически применимо) в соответствии со стандартами медицинского учреждения. b Сопутствующее повышение уровня билирубина в >2 раза от ULN для медицинского учреждения при отсутствии исходных данных о наличии холестаза и отсутствии альтернативной этиологии для повышения уровня AST/ALT.

Критерии для гематологических видов токсичности, описанных в данном документе, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Критерии гематологической токсичности

Снижение числа нейтрофилов 4 степени в течение >7 дней
Фебрильная нейтропения ≥ 3 или 4 степени
Снижение числа тромбоцитов: 3 степени с клинически значимым кровотечением или 4 степени
Любая токсичность 5 степени

5 Термин "нежелательное явление" означает любое нежелательное медицинское явление, которое развивается у участника, которому вводят исследуемый продукт, и он необязательно обозначает только явления с четкой причинно-следственной связью с соответствующим исследуемым продуктом.

10 Термин "полный ответ" (CR) определен в Критериях оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1, т. е. исчезновение всех целевых новообразований при отсутствии остатка и жизнеспособной опухоли, видимой при гистопатологическом исследовании.

Термин "частичный ответ" (PR) определен в RECIST версии 1.1, т. е. по меньшей мере 30% уменьшение суммы диаметров целевых новообразований, при этом за эталон берут исходную сумму диаметров.

15 Термин "стабилизация заболевания" (SD) определен в RECIST версии 1.1, т. е. отсутствие как достаточного уменьшения размеров опухоли для квалификации в качестве PR, так и достаточного увеличения размеров опухоли для квалификации в качестве PD, при этом за эталон берут наименьшую сумму диаметров за время участия в исследовании.

20 Термин "прогрессирование заболевания" (PD) определен в RECIST версии 1.1, т. е. по меньшей мере 20% увеличение суммы диаметров целевых новообразований, при этом за эталон берут наименьшую сумму за время участия в исследовании (это включает исходную сумму, если она является наименьшей за время участия в исследовании). В дополнение к относительному увеличению, составляющему 20%,
25 сумма должна также демонстрировать абсолютное увеличение, составляющее по меньшей мере 5 мм. Появление одного или нескольких новых новообразований также считается прогрессированием.

Термин "продолжительность ответа" (DoR) определяется как время от даты исходного документирования ответа (CR или PR) до даты первого задокументированного подтверждения прогрессирования заболевания (или рецидива для участников, у которых наблюдается CR во время исследования) или смерти.

5 Термин "время до ответа" (TTR) определяется как время от даты рандомизации до даты исходного документирования ответа (CR или PR).

Термин "общая выживаемость" (OS) определяется как время от даты рандомизации до даты смерти участника, обусловленной любой причиной.

10 Термин "выживаемость без прогрессирования" (PFS) определяется как продолжительность времени от даты рандомизации до даты первого задокументированного подтверждения прогрессирования заболевания (или рецидива для участников, у которых наблюдается CR во время исследования) или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.

15 Термин "максимальная наблюдаемая концентрация аналита" (C_{max}) определяется как максимальная наблюдаемая концентрация аналита.

Используемый в данном документе термин "плацебо" означает введение фармацевтической композиции, которая не включает ингибитор FGFR, в частности, эрдафитиниб, и антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент, в частности цетрелимаб.

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

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

25 Термин "биологический образец" относится к любому образцу от пациента, из которого могут быть получены раковые клетки и в котором возможно выявление генетического изменения FGFR. Подходящие биологические образцы включают без ограничения кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может представлять собой ткань, фиксированную в формалине и залитую парафином (FFPET).

30 Термин "антагонист" или "антагонистический" относится к антителу к PD1, которое при связывании с PD-1 подавляет по меньшей мере один вид биологической активности, опосредованный лигандом PD-1 PD-L1 или PD-L2. Антитело к PD-1 является антагонистом, если по меньшей мере один вид биологической активности,

опосредованный PD-L1 или PD-L2, подавляется на по меньшей мере приблизительно 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% больше, чем при отсутствии антагониста (например, отрицательный контроль), или если подавление является статистически значимым при сравнении с подавлением при
5 отсутствии антагониста. Типичная биологическая активность, которая опосредуется связыванием PD-L1 или PD-L2 с PD-1, представляет собой ингибирование антигенспецифических CD4 + и/или CD8 + Т-клеток. Таким образом, антагонистическое антитело облегчает PD-L1-опосредованную супрессию, что приводит к усилению иммунных ответов.

10 Термин "антитело к PD-1" относится к антителу, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, например, посредством специфического связывания с PD-1. Используемое в данном документе выражение "блокируют(-ет) взаимодействие" относится к способности антитела к PD-1 ингибировать или снижать связывание PD-L1 с PD-1 таким образом, что передача сигнала/функционирование с
15 участием PD-1 устраняется или снижается.

Термины "специфически связывается", "специфическое связывание" или "связывается" относятся к связыванию антитела с антигеном (например, PD-1) или эпитопом в пределах антигена с большей аффинностью по сравнению с таковой для других антигенов. Как правило, антитело связывается с антигеном или эпитопом в
20 пределах антигена с равновесной константой диссоциации (KD), составляющей приблизительно 1×10^{-8} М или меньше, например приблизительно 1×10^{-9} М или меньше, приблизительно 1×10^{-10} М или меньше, приблизительно 1×10^{-11} М или меньше или приблизительно 1×10^{-12} М или меньше, как правило, с KD, которая является в по меньшей мере сто раз меньшей, чем KD для связывания с
25 неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином). KD можно измерять с применением стандартных процедур. Антитела, которые специфически связываются с антигеном или эпитопом в пределах антигена, могут, тем не менее, характеризоваться перекрестной реактивностью по отношению к другим родственным антигенам, например, к тому же антигену от другого вида (гомологам), такого как человек или
30 обезьяна, например *Macaca fascicularis* (макак-крабод, яванский макак), *Pan troglodytes* (шимпанзе) или *Callithrix jacchus* (игрунка обыкновенная, мармозетка).

Термин "PD-1" относится к человеческому белку 1 запрограммированной клеточной гибели, PD-1. PD-1 также известен как CD279 или PD-CD1. Аминокислотная последовательность зрелого человеческого PD-1 (без сигнальной последовательности)

показана под SEQ ID NO: 39. Внеклеточный домен охватывает остатки 1-150, трансмембранный домен охватывает остатки 151-171 и цитоплазматический домен охватывает остатки 172-268 под SEQ ID NO: 39 (таблица 3).

Таблица 3

Зрелый человеческий PD-1 (без сигнальной последователь ности) (SEQ ID NO: 39)	PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEDGNATFTCSFSNTSESFVLN WYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQ TLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKED PSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMG TSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL
--	--

5

Термин "антитела" следует понимать в широком смысле, и он включает молекулы иммуноглобулина, принадлежащие к любому классу из IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или подклассу из IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 и включающие как легкую каппа-цепь (κ), так и легкую лямбда-цепь (λ). Антитела включают моноклональные

10 антитела, полноразмерные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, биспецифические или мультиспецифические антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая предусматривает антигенсвязывающий фрагмент с требуемой специфичностью.

15 "Полноразмерные антитела" состоят из двух тяжелых цепей (HC) и двух легких цепей (LC), связанных между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи (состоящей из доменов CH1, шарнирной области, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи

20 (CL). VH и VL могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех сегментов FR, организованных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Антитела

25 предусматривают антитела, полученные с применением различных технологий, в том числе антитела, полученные от иммунизированных мышей или крыс или идентифицированные из библиотек фагового дисплея или библиотек для дисплея на клетках млекопитающих, как описано в данном документе.

"Определяющие комплементарность области (CDR)" представляют собой области антитела, которые связывают антиген. В VH содержатся три CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3), и в VL содержатся три CDR (LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR могут быть определены с применением различных методик картирования, таких как картирование по Kabat (Wu et al. (1970) *J Exp Med* 132: 211-50) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991), Chothia (Chothia et al. (1987) *J Mol Biol* 196: 901-17), IMGT (Lefranc et al. (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77) и AbM (Martin and Thornton (1996) *J Bmol Biol* 263: 800-15). Описано соответствие между различными методиками картирования и нумерацией вариабельной области (см., например, Lefranc et al. (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77; Honegger and Pluckthun, (2001) *J Mol Biol* 309:657-70; международная база данных ImMunoGeneTics (IMGT); веб-ресурсы http://www_imgt_org). Доступные программы, такие как abYsis от UCL Business PLC, можно применять для картирования CDR. Используемый в данном документе термин "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" и "LCDR3" включает CDR, определенные любым из способов, описанных выше, Kabat, Chothia, IMGT или AbM, если в данном описании явным образом не указано иное.

Выражение "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части молекулы иммуноглобулина, которая сохраняет антигенсвязывающие свойства исходного полноразмерного антитела. Иллюстративные антигенсвязывающие фрагменты представляют собой определяющие комплементарность области 1, 2 и/или 3 тяжелой цепи (HCDR), определяющие комплементарность области 1, 2 и/или 3 легкой цепи (LCDR), VH, VL, VH и VL, Fab-, F(ab')₂-, Fd- и Fv-фрагменты, а также доменные антитела (dAb), состоящие либо из одного домена VH, либо из одного домена VL. Домены VH и VL могут быть связаны вместе посредством синтетического линкера с образованием различных типов одноцепочечных структур антитела, где домены VH/VL спариваются внутримолекулярно, или межмолекулярно в тех случаях, если домены VH и VL экспрессируются отдельными цепями, с образованием моновалентного антигенсвязывающего сайта, такого как одноцепочечный Fv (scFv) или диатело; описанные, например, в публикации международной заявки на патент № WO1998/44001, публикации международной заявки на патент № WO1988/01649; публикации международной заявки на патент № WO1994/13804; публикации международной заявки на патент № WO1992/01047.

Выражение "гуманизированное антитело" относится к антителу, где последовательности CDR получены от вида, отличного от человека, и каркасные последовательности получены из последовательностей человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело может содержать замены в каркасной последовательности таким образом, что каркасная последовательность может не являться точной копией экспрессируемого человеческого иммуноглобулина или последовательностей гена человеческого иммуноглобулина зародышевой линии. Антитела, в которых по меньшей мере одна CDR получена от вида, отличного от человека, и по меньшей мере одна каркасная последовательность получена из последовательностей человеческого иммуноглобулина, представляют собой гуманизированные антитела. Гуманизированное антитело может содержать замены в каркасных последовательностях таким образом, что каркасные последовательности могут не являться точными копиями экспрессируемого человеческого иммуноглобулина или последовательностей гена человеческого иммуноглобулина зародышевой линии.

Выражение "человеческое антитело" относится к антителу, которое оптимизировано таким образом, что оно вызывает минимальный иммунный ответ при введении субъекту-человеку. Вариабельные области человеческого антитела получены из последовательностей человеческого иммуноглобулина зародышевой линии. Если антитело содержит константную область или часть константной области, то константная область также получена из последовательностей человеческого иммуноглобулина зародышевой линии.

Человеческое антитело содержит вариабельные области тяжелых или легких цепей, которые "получены из" последовательностей человеческого иммуноглобулина зародышевой линии, если вариабельные области антитела получены из системы, в которой используются гены человеческого иммуноглобулина зародышевой линии. Такие иллюстративные системы представляют собой библиотеки генов человеческого иммуноглобулина, представленные на фаге или клетках млекопитающих, и трансгенных животных, отличных от человека, таких как мыши, крысы или куры, несущие локусы человеческого иммуноглобулина. "Человеческое антитело", как правило, содержит аминокислотные различия при сравнении с иммуноглобулинами, экспрессируемыми у людей, вследствие различий между системами, используемыми для получения антитела и локусов человеческого иммуноглобулина, введения встречающихся в природе соматических мутаций, преднамеренного введения замен в

каркасную последовательность или CDR. "Человеческое антитело", как правило, является на приблизительно 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичным с точки зрения аминокислотной последовательности по отношению к аминокислотной последовательности, кодируемой последовательностями человеческого иммуноглобулина зародышевого типа. В некоторых случаях "человеческое антитело" может содержать консенсусные каркасные последовательности, полученные из анализов человеческих каркасных последовательностей, например, как описано в (Knappik et al. (2000) *J Mol Biol* 296: 57-86), или синтетическую HCDR3, включенную в библиотеки генов человеческого иммуноглобулина, представленные на фаге, например, как описано в (Shi et al. (2010) *J Mol Biol* 397: 385-96) и в публикации международной заявки на патент № WO2009/085462. Антитела, где CDR получены от вида, отличного от человека, не включены в определение выражения "человеческое антитело".

"Моноклональное антитело" относится к популяции антител с одной аминокислотной композицией в каждой цепи антитела за исключением возможных хорошо известных изменений, таких как удаление С-концевого лизина из тяжелой цепи антитела или изменений вследствие посттрансляционной(-ых) модификации(-ий) аминокислот, таких как окисление метионина или дезамидирование аспарагина или глутамина. Моноклональные антитела, как правило, специфически связывают один антигенный эпитоп, за исключением того, что биспецифические или мультиспецифические моноклональные антитела специфически связывают два или более отдельных антигенных эпитопа. Моноклональные антитела могут характеризоваться гетерогенным гликозилированием в пределах популяции антител. Моноклональное антитело может являться моноспецифическим или мультиспецифическим или моновалентным, бивалентным или поливалентным. Биспецифическое антитело включено в термин "моноклональное антитело".

Термин "выделенный" относится к гомогенной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды или белок, такой как антитело), которая была по сути отделена и/или очищена от других компонентов системы, в которой получают молекулы, такой как рекомбинантная клетка, а также белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Выражение "выделенное антитело" относится к антителу, которое по сути не содержит другого клеточного материала и/или химических веществ, и охватывает антитела, которые выделены до

более высокой чистоты, например, до 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% чистоты.

Генетические изменения FGFR

5 В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого
10 диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3 (т. е. одним или несколькими генетическими изменениями FGFR2, одним или несколькими генетическими изменениями FGFR3 или их комбинацией). В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной
15 карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении по меньшей мере одного ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по
20 меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении двух или более ингибиторов FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его
25 антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описаны способы или пути применения для лечения
30 уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей

мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3 (т. е. одним или несколькими генетическими изменениями FGFR2, одним или несколькими генетическими изменениями FGFR3 или их комбинацией). В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной

5 карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении по меньшей мере одного ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по
10 меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении двух или более ингибиторов FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его
15 антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описаны способы или пути применения для лечения
20 уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей
25 мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3 (т. е. одним или несколькими генетическими изменениями FGFR2, одним или несколькими генетическими изменениями FGFR3 или их комбинацией). В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении по
30 меньшей мере одного ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим

изменением FGFR3. В данном документе описаны способы или пути применения для лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении двух или более ингибиторов FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его

5 антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в
10 частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей
15 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

Семейство факторов роста фибробластов (FGF), относящееся к рецепторным
20 протеинтирозинкиназам (РТК), регулирует множество различных физиологических функций, в том числе митогенез, заживление ран, дифференцировку клеток и ангиогенез, а также развитие. На рост, а также на пролиферацию как нормальных, так и злокачественных клеток влияют изменения локальной концентрации FGF —
внеклеточных сигнальных молекул, которые действуют в качестве аутокринных, а
25 также в качестве паракринных факторов. Аутокринная передача сигналов посредством FGF может быть особенно важной при прогрессировании видов рака, зависимых от стероидных гормонов, до гормоннезависимого состояния.

FGF и их рецепторы экспрессируются на повышенных уровнях в нескольких
30 тканях и клеточных линиях, и считается, что сверхэкспрессия способствует злокачественному фенотипу. Кроме того, ряд онкогенов представляют собой гомологи генов, кодирующие рецепторы фактора роста, и существует возможность aberrантной активации FGF-зависимой передачи сигнала при раке поджелудочной железы у человека (Knights et al., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

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

В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, определяющими предрасположенность к ней.

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

В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR2 или FGFR3 представляет собой слияние гена FGFR. Термины "слияние FGFR" или "слияние гена FGFR" относятся к гену, кодирующему часть FGFR (например, FGRF2 или FGFR3) и один из раскрытых в данном документе партнеров по слиянию или его часть, полученному посредством транслокации между двумя генами. Термины "слияние" и "транслокация" используют взаимозаменяемо в данном документе. Наличие одного или нескольких из следующих слитых генов FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов или путей применения или способами, известными специалистам в данной области: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления FGFR3-TACC3 представляет собой вариант 1 FGFR3-TACC3 (FGFR3-TACC3 V1) или вариант 3 FGFR3-TACC3 (FGFR3-TACC3 V3). В таблице 4 представлены слитые гены FGFR и экзоны FGFR и партнеров по слиянию, которые сливаются. Последовательности отдельных слитых генов FGFR раскрыты в таблице 7.

Таблица 4

Слитый ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2

Слитый ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

Генетические изменения FGFR предусматривают однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR. Термин "однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR" относится к гену FGFR2 или FGFR3, в котором один нуклеотид отличается у разных индивидуумов. В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR2 или FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3. В частности, термин "однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR" относится к гену FGFR3, в котором один нуклеотид отличается у разных индивидуумов. Посредством способов, известных средним специалистам в данной области, или способов, раскрытых в WO 2016/048833, в биологическом образце от пациента можно определить наличие одного или нескольких следующих SNP FGFR: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или любой их комбинации. Последовательности SNP FGFR представлены в таблице 5.

Таблица 5

Мутантная форма FGFR3	Последовательность
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTG GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCT CCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCA GACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTG TACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGG AGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTACGT TACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCA GCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCC TGGGGCGGCGCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTG AGGGAGGGGGTGGCCCCCTGAGCGTCATCTGCCCCCACAGAGCG CT(G)CCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAA CCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAG GTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACG TGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGGACGGCACACCCTA CGTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGT GGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGC G(T)GCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTT CTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCC TGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCCTGCA CAAGATCTCCCGCTTCCCG

Мутантная форма FGFR3	Последовательность
	(SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGG GGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATC ACTCTGCGTGGCTGGTGGTGGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGT GGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGCAGGCATCCTCAG CTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTG TGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGG CTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

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

Нуклеотиды, выделенные жирным подчеркиванием, представляют собой SNP.

5 *Иногда ошибочно называют Y375C в литературе.

Используемый в данном документе термин "генная панель генетических изменений FGFR" включает одно или несколько перечисленных выше генетических изменений FGFR. В некоторых вариантах осуществления генная панель генетических изменений FGFR зависит от типа рака у пациента.

Генная панель генетических изменений FGFR, используемая на стадии оценивания в раскрытых способах, частично обусловлена типом рака у пациента. Для пациентов с уротелиальной карциномой, в частности местнораспространенной или метастатической UC, подходящая генная панель генетических изменений FGFR может содержать FGFR3-TACC3 V1, FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C или FGFR3 Y373C или любую их комбинацию.

Ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах или путях применения

20 Подходящие ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах предусмотрены в данном документе. Ингибиторы FGFR можно применять по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными ингибиторами FGFR в способах лечения, описанных в данном документе.

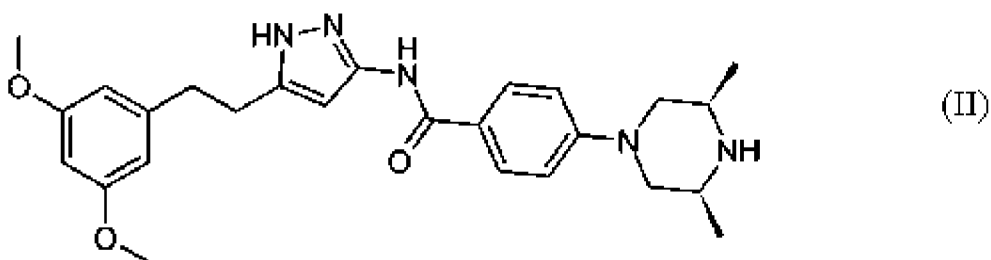
25 В некоторых вариантах осуществления, если одно или несколько генетических изменений FGFR присутствуют в образце, то уротелиальную карциному можно лечить ингибитором FGFR, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2013/0072457

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



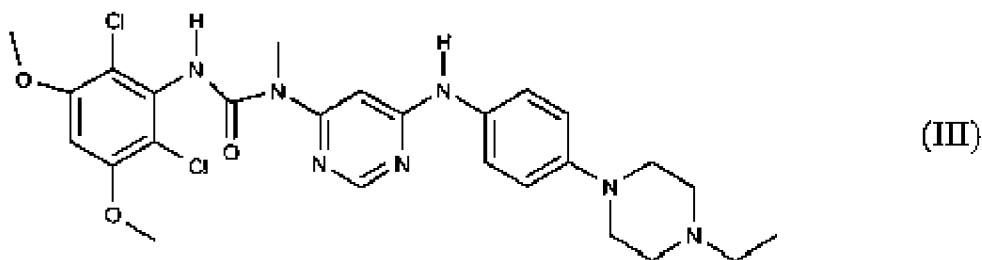
15 Эрдафитиниб (также называемый ERDA), панспецифичный ингибитор киназы
FGFR для перорального применения один раз в день, был одобрен Управлением по
контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для
лечения взрослых пациентов с местнораспространенной UC или mUC,
характеризующихся генетическими изменениями FGFR3 или FGFR2, определяющими
20 предрасположенность к ним, и 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 неоадьювантной
или адьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами. Lorig Y *et al.*
NEJM. 2019;381:338-48. Эрдафитиниб демонстрировал клинический благоприятный
25 эффект и переносимость у пациентов с mUC и изменением в экспрессиях FGFR.
Tabernero J, *et al. J Clin Oncol*. 2015;33:3401-3408; Soria J-C, *et al. Ann Oncol*.
2016;27(Suppl 6):vi266-vi295. Abstract 781PD; Siefker-Radtke AO, *et al. ASCO* 2018.
Abstract 4503; Siefker-Radtke A, *et al. ASCO-GU* 2018. Abstract 450.

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



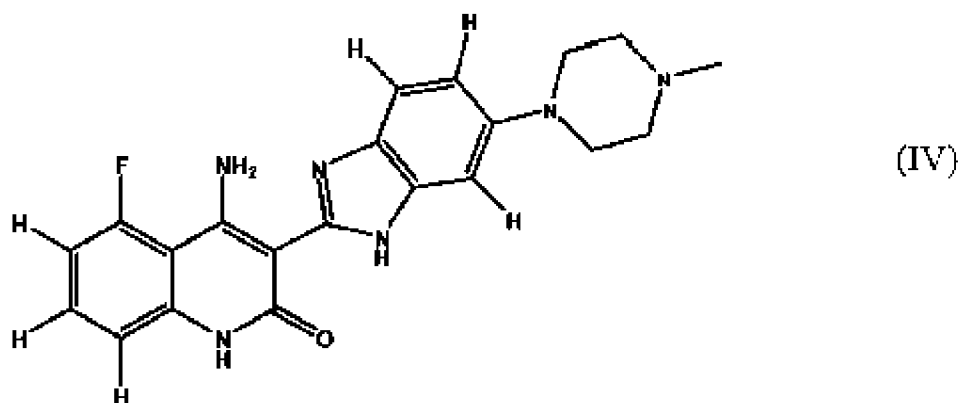
в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

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



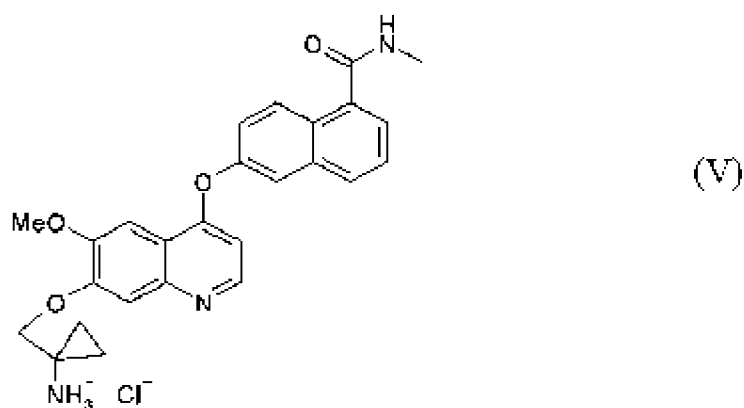
в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

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



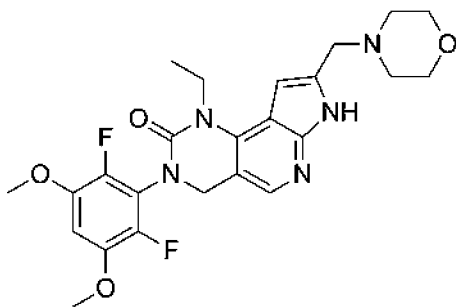
в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

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



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

В некоторых вариантах осуществления уротелиальную карциному можно лечить ингибитором FGFR, где ингибитор FGFR представляет собой пемигатиниб (11-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-13-этил-4-(морфолин-4-илметил)-5,7,11,13-тетразатрицикло[7.4.0.0^{2,6}]тридека-1,3,6,8-тетраен-12-он:



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

- 5 Дополнительные подходящие ингибиторы FGFR включают BAY1163877 (Bayer), BAY1179470 (Bayer), TAS-120 (Taiho), ARQ087 (ArQule), ASP5878 (Astellas), FF284 (Chugai), FP-1039 (GSK/FivePrime), Blueprint, LY-2874455 (Lilly), RG-7444 (Roche) или любую их комбинацию, в том числе, когда это химически возможно, любые их таутомерные или стереохимически изомерные формы, их N-оксиды, их
- 10 фармацевтически приемлемые соли или их сольваты.

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

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

- 25 Соли присоединения кислоты могут быть образованы как с неорганическими, так и с органическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, хлористоводородной, йодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетионовой, фумаровой,

бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилата), этансульфоновой, нафталинсульфоновой, валериановой, уксусной, пропановой, масляной, малоновой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Другая группа солей присоединения кислоты включает соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой, аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себациновой, стеариновой, янтарной и винной кислот.

В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом и эрдафитиниб более конкретно вводят в форме сольвата. Используемый в данном документе термин "сольват" означает физическую ассоциацию эрдафитиниба с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация подразумевает образование ионных и ковалентных связей в различной степени, в том числе образование водородных связей. В определенных случаях сольват может поддаваться выделению, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Подразумевается, что термин "сольват" охватывает как жидкофазовые, так и изолируемые сольваты. Неограничивающие примеры растворителей, которые могут образовывать сольваты, включают воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этилацетат, уксусную кислоту или этаноламин и т. п.

Сольваты хорошо известны в фармацевтической химии. Они могут быть важными для способов получения вещества (например, для его очистки), хранения вещества (например, его стабильности) и облегчения обращения с веществом и зачастую образуются как часть стадий выделения или очистки при химическом синтезе. Специалист в данной области сможет определить посредством стандартных и длительно используемых методик, образовался ли гидрат или другой сольват в условиях выделения или условиях очистки, используемых для получения указанного соединения. Примеры таких методик включают термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую кристаллографию (например, монокристалльную рентгеновскую кристаллографию или порошковую рентгеновскую дифрактометрию) и ЯМР твердого тела (SS-NMR, также известный как ЯМР с вращением образца под магическим углом или MAS-NMR). Такие методики являются такой же частью стандартного аналитического инструментария квалифицированного химика, как ЯМР, IR, HPLC и MS. В качестве альтернативы специалист может преднамеренно образовать сольват с применением

условий кристаллизации, которые включают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут применяться для установления того, образовались ли сольваты. Также охвачены любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с соединениями, такими как циклодекстрины, или комплексы с металлами).

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

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

Антитела к PD1 для применения в раскрытых способах или путях применения

В данном документе предусмотрены подходящие антитела к PD1 или их антигенсвязывающие фрагменты для применения в раскрытых способах. Антитела к PD1 или их антигенсвязывающие фрагменты можно применять по отдельности или в комбинации для способов лечения, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, если в образце присутствует одно или несколько генетических изменений FGFR, уротелиальную карциному можно лечить антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, раскрытыми в публикации заявки на патент США № 2019/0225689 или публикации заявки на патент США № 2017/0121409 (включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), такими как цетрелимаб.

В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющую комплементарность область 1 тяжелой цепи (HCDR1) под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 41, HCDR3 под SEQ ID NO: 42, определяющую комплементарность область 1 легкой цепи (LCDR1) под SEQ ID NO: 43, LCDR2 под SEQ ID NO: 44 и LCDR3 под SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH) под SEQ ID NO: 46 и вариабельную область легкой цепи (VL) под SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой изотип IgG1, IgG2 и IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой изотип IgG4. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой изотип IgG4 и содержат пролин в положении 228, нумерация остатков согласно индексу EU.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой аллотип nG4m(a).

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент содержат по меньшей мере одну замену в Fc-области для модуляции эффекторных функций антитела или периода полужизни антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит тяжелую цепь под SEQ ID NO: 48 и легкую цепь под SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. Цетрелимаб представляет собой антитело IgG4/κ, характеризующееся следующими аминокислотными последовательностями: HCDR1 под SEQ ID NO: 40, HCDR2 под SEQ ID NO: 41, HCDR3 под SEQ ID NO: 42, LCDR1 под SEQ ID NO: 43, LCDR2 под SEQ ID NO: 44, LCDR3 под SEQ ID NO: 45, VH под SEQ ID NO: 46, VL под SEQ ID NO: 47, HC под SEQ ID NO: 48 и LC под SEQ ID NO: 49.

Цетрелимаб (JNJ-63723283, CET) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело на основе каппа-цепи иммуноглобулина (Ig) G4, которое связывается с рецептором запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) с высокой аффинностью и специфичностью. Цетрелимаб демонстрировал активность в отношении солидных опухолей. Rutkowski P, *et al. Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(8):31.

Химиотерапевтические средства для применения в раскрытых способах или путях применения

В данном документе предусмотрены подходящие химиотерапевтические средства для применения в раскрытых способах. В некоторых вариантах

осуществления уротелиальную карциному лечат раскрытыми ингибиторами FGFR и антителами к PD-1 в дополнительной комбинации со средством химиотерапии. В определенных вариантах осуществления средство химиотерапии представляет собой средство химиотерапии на основе платины.

5 Средства химиотерапии на основе платины и средства терапии, направленные на PD-1, у подходящих пациентов остаются основой системной терапии при метастатическом или местнораспространенном уротелиальном раке; однако долгосрочные исходы часто являются неадекватными. Таким образом, сохраняется
10 потребность в новых комбинированных схемах, таких как схемы, которые включают раскрытые ингибиторы FGFR со средствами химиотерапии на основе платины и средствами терапии, направленными на PD-1.

В определенных вариантах осуществления средство химиотерапии на основе платины представляет собой цисплатин. Цисплатин представляет собой
15 химиотерапевтическое средство, которое перекрестно связывается с ДНК с запуском апоптоза посредством препятствования митозу и нарушения репарации повреждения ДНК.

В определенных вариантах осуществления средство химиотерапии на основе платины представляет собой карбоплатин. Карбоплатин представляет собой
20 альтернативное химиотерапевтическое средство, которое подавляет синтез РНК, ДНК и белков в клетках.

Получение антител к PD1 для применения в раскрытых способах или путях применения

Антагонистические антитела к PD-1 или их антигенсвязывающие фрагменты,
25 применяемые в способах по настоящему изобретению, можно получать с применением различных технологий. Например, гибридный способ Келера и Мильштейна может применяться для получения моноклональных антител. В гибридном способе мышь или другого животного-хозяина, такого как хомяк, крыса или обезьяна, иммунизируют антигенами PD-1 человека и/или макака-крабоеда, такими как внеклеточный домен PD-
30 1, после чего осуществляют слияние клеток селезенки от иммунизированных животных с клетками миеломы с применением стандартных способов с образованием гибридных клеток. Колонии, образующиеся из одиночных immortalized гибридных клеток, можно подвергать скринингу в отношении продуцирования антител с требуемыми свойствами, такими как специфичность связывания,

перекрестная реактивность или ее отсутствие, аффинность в отношении антигена и функциональность, такая как антагонистическая активность.

Иллюстративные методики гуманизации, в том числе отбор человеческих акцепторных каркасных последовательностей, включают прививку CDR (патент США № 5225539), прививку SDR (патент США № 6818749), изменение поверхности (Padlan, (1991) Mol Immunol 28:489-499), изменение поверхности остатков, определяющих специфичность (публикация заявки на патент США № 2010/0261620), адаптацию человеческой каркасной последовательности (патент США № 8748356) или супергуманизацию (патент США № 7709226). В данных способах CDR или подгруппу остатков CDR исходных антител переносят на человеческие каркасные последовательности, которые могут быть выбраны на основании их общей гомологии по отношению к исходным каркасным последовательностям, на основании схожести длины CDR или идентичности канонической структуры или их комбинации.

Гуманизированные антитела могут быть дополнительно оптимизированы для улучшения их селективности или аффинности в отношении требуемого антигена посредством включения измененных поддерживающих каркасную последовательность остатков для сохранения аффинности связывания (возвратных мутаций) посредством методик, как, например, таковые, описанные в публикациях международных заявок на патент №№ WO 1990/007861 и WO 1992/22653, или посредством введения вариации на уровне любой из CDR, например, для улучшения аффинности антитела.

Трансгенных животных, таких как мыши или крысы, несущих локусы человеческого иммуноглобулина (Ig) в своем геноме, можно использовать для получения антител к PD-1, и они описаны, например, в патенте США № 6150584, публикации международной заявки на патент № WO 1999/45962, публикациях международных заявок на патент №№ WO 2002/066630, WO 2002/43478, WO 2002/043478 и WO 1990/04036. Эндогенные локусы иммуноглобулина у таких животных могут быть разрушены или удалены, и по меньшей мере один полный или частичный локус человеческого иммуноглобулина может быть вставлен в геном животного с применением гомологичной или негомологичной рекомбинации с применением трансхромосом или с применением минигенов. Компании, такие как Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) и Ablexis (http://_www_ablexis_com), могут быть

задействованы для обеспечения человеческих антител, направленных против выбранного антигена, с применением технологий, описанных выше.

Антитела могут быть выбраны из библиотеки фагового дисплея, где фаг сконструирован для экспрессии человеческих иммуноглобулинов или их частей, таких как Fab, одноцепочечные антитела (scFv) или неспаренные или спаренные 5
вариабельные области антитела. Антитела по настоящему изобретению могут быть выделены, например, из библиотеки фагового дисплея, экспрессирующей 10
вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде белков, слитых с белком оболочки бактериофага pIX, как описано Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96 и публикации международной заявки на патент № WO 09/085462). Библиотеки могут 15
быть подвергнуты скринингу в отношении связывания фага с PD-1 человека и/или макака-крабоеда, и полученные положительные клоны могут быть дополнительно охарактеризованы, Fab могут быть выделены из лизатов клона и экспрессированы как 20
полноразмерные IgG.

CDR антитела могут быть привиты на любой человеческой каркасной последовательности, и функциональность полученного антитела может быть протестирована. Например, антитело JNJ-63723283 содержит каркасные последовательности, полученные из человеческих генов IGHV1-69 и IGKV3-11 25
зародышевой линии. В качестве альтернативы HCDR JNJ-63723283 могут быть привиты на другие каркасные последовательности подгруппы генов IGHV1 30
зародышевой линии, и LCDR могут быть привиты на другие каркасные последовательности подгруппы генов IGKV3 зародышевой линии, и полученные антитела тестируют в отношении требуемой функциональности. Последовательности генов зародышевой линии человека хорошо известны и могут быть извлечены, 25
например, из ImMunoGeneTics Information System®.

Подготовку иммуногенных антигенов и получение моноклональных антител можно осуществлять с применением любой подходящей методики, такой как получение рекомбинантного белка. Иммуногенные антигены можно вводить животному в форме очищенного белка или белковых смесей, включающих цельные 30
клетки или экстракты клеток или тканей, или антиген может образовываться в организме животного de novo из нуклеиновых кислот, кодирующих указанный антиген или его часть.

Известны способы получения антител в крупных масштабах. Антитела можно получать, например, в клетках CHO, культивируемых с применением известных

способов. Антитело может быть выделено и/или очищено от культуральной среды посредством удаления твердых веществ путем центрифугирования или фильтрации в качестве первой стадии в процессе очистки. Антитело можно дополнительно очищать стандартными способами, включающими хроматографию (например, ионообменную, 5 аффинную, эксклюзионную хроматографию и хроматографию на гидроксипатите), гель-фильтрацию, центрифугирование, или дифференциальную растворимость, осаждение этанолом, или посредством любой другой доступной методики для очистки антител. Ингибиторы протеазы, такие как фенилметилсульфонилфторид (PMSF), лейпептин, пепстатин или апротинин, можно добавлять на любой или на всех стадиях 10 для снижения или устранения разрушения антитела во время процесса очистки. Специалисту в данной области будет понятно, что конкретная методика очистки будет варьироваться в зависимости от характера полипептида или белка, подлежащего очистке, характера клеток, из которых экспрессируется полипептид или белок, и композиции среды, в которой выращивались клетки.

Способы лечения и пути применения

В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к 20 PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или 25 подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения. Согласно конкретным вариантам осуществления доза антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющая приблизительно 240 мг, один раз в две недели, относится к однократной внутривенной (IV) инфузии один раз в две недели. Согласно конкретным вариантам осуществления в 30 дни, в которые вводится как ингибитор FGFR (например, эрдафитиниб), так и антитело к PD1 (например, цетрелимаб), ингибитор FGFR вводится в пределах приблизительно 60 минут или приблизительно 60 минут $\pm$ приблизительно 15 минут до начала IV инфузии антитела к PD1, например от приблизительно 45 минут до приблизительно 75 минут до начала IV инфузии. Согласно альтернативным вариантам осуществления

ингибитор FGFR вводится в пределах приблизительно 1 часа, или приблизительно 2 часов, или приблизительно 3 часов, или приблизительно 4 часов, или приблизительно 5 часов до или после начала IV инфузии антитела к PD1.

В данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте

осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

5 В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий
10 фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

15 В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий
20 фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три
25 недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте
30 осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере

одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте

осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в
5 лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий
фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно
10 480 мг, один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе,
15 составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе,
20 составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе,
25 составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе,
30 составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство

химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно

8 мг в день. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим

фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или

его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или

генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или

генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Согласно конкретным вариантам осуществления доза антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющая приблизительно 240 мг, один раз в две недели, относится к однократной внутривенной (IV) инфузии один раз в две недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Согласно конкретным вариантам осуществления доза антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющая приблизительно 360 мг, один раз в три недели, относится к однократной внутривенной (IV) инфузии один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины представляет собой цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения

уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце. В данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Согласно конкретным вариантам осуществления доза антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, составляющая приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, относится к однократной внутривенной (IV) инфузии один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

Согласно конкретным вариантам осуществления в дни, в которые вводится ингибитор FGFR (например, эрдафитиниб), антитело к PD1 (например, цетрелимаб) и средство химиотерапии на основе платины (например, цисплатин или карбоплатин), ингибитор FGFR вводится в пределах приблизительно 60 минут или приблизительно 60 минут $\pm$ приблизительно 15 минут до начала IV инфузии антитела к PD1, например, от приблизительно 45 минут до приблизительно 75 минут до начала инфузии IV. Согласно альтернативным вариантам осуществления ингибитор FGFR вводится в пределах приблизительно 1 часа, или приблизительно 2 часов, или приблизительно 3 часов, или приблизительно 4 часов, или приблизительно 5 часов до или после начала IV инфузии антитела к PD1.

В данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один

раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе описана комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей

приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в 3 недели.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе,

составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с

5 цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе,

10 составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м² один раз в 3 недели.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с

15 антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день,

20 где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в 3

25 недели. В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR

30 вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин

вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м² один раз в 3 недели.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин вводится в дозе,

соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м² один раз в 3 недели.

В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с карбоплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где карбоплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В данном документе описано антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и в дополнительной комбинации с цисплатином для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где цисплатин вводится в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с цисплатином в дозе, составляющей 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описано применение

ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит
5 применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с
10 цисплатином в дозе, составляющей 60 мг/м² один раз в 3 недели.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим
15 изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется
20 или подлежит применению в дополнительной комбинации с карбоплатином в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением
25 FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор
30 FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с карбоплатином в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по

меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с цисплатином в дозе, составляющей 50 мг/м² один раз в 3 недели. В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с цисплатином в дозе, составляющей 60 мг/м² один раз в 3 недели.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с карбоплатином в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В данном документе описано применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который не характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его

антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где ингибитор FGFR применяется или подлежит применению в дополнительной комбинации с карбоплатином в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе описано применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и средством химиотерапии на основе платины. В определенных вариантах осуществления средство химиотерапии на основе платины представляет собой цисплатин. В определенных вариантах осуществления средство химиотерапии на основе платины представляет собой карбоплатин. В определенных вариантах осуществления цисплатин подлежит применению в дозе, составляющей 50 мг/м² один раз в 3 недели. В определенных вариантах осуществления цисплатин подлежит применению в дозе, составляющей 60 мг/м² один раз в 3 недели. В определенных вариантах осуществления карбоплатин подлежит применению в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин один раз в 3 недели. В определенных вариантах осуществления карбоплатин подлежит применению в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин один раз в 3 недели.

В данном документе дополнительно предусмотрена комбинация ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и средства химиотерапии на основе платины, в частности, для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от

пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце.

В данном документе дополнительно предусмотрен ингибитор FGFR для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии на основе платины для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце.

В данном документе дополнительно предусмотрено антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором FGFR и средством химиотерапии на основе платины для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR применяется или подлежит

применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, и средством химиотерапии на основе платины, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце.

В данном документе дополнительно предусмотрено применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент применяются или подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и средством химиотерапии на основе платины, и где комбинация вводится или подлежит введению после оценки биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3 и если одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3 присутствуют в образце.

Указанные способы и пути применения также охватывают введение по меньшей мере одного, одного, двух, трех или четырех ингибиторов FGFR пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома.

В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома является местнораспространенной или метастатической.

В некоторых вариантах осуществления субъект получал одно, два, три или более предшествующих терапевтических средств для лечения уротелиальной карциномы перед указанным введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления пациент получал по меньшей мере один вид системной терапии для лечения уротелиальной карциномы перед введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один вид системной терапии для лечения

уротелиальной карциномы представляет собой химиотерапию платиносодержащими препаратами. Неограничивающие примеры средств химиотерапии на основе платины включают цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и недаплатин. В дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в ходе по

5 меньшей мере одной линии химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее.

В еще одних дополнительных вариантах осуществления химиотерапия платиносодержащими препаратами представляет собой неоадьювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами или адьювантную химиотерапию

10 платиносодержащими препаратами. Неоадьювантная терапия, которую обеспечивают в качестве первой стадии для уменьшения размеров опухоли, может отличаться от адьювантной терапии, которую обеспечивают после первичного лечения для снижения риска возврата рака. В еще одних дополнительных вариантах осуществления уротелиальная карцинома прогрессировала в пределах 12 месяцев после по меньшей

15 мере одной линии неоадьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами или адьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.

В некоторых вариантах осуществления субъект не получал или не подходит для получения по меньшей мере одного предшествующего терапевтического средства для лечения уротелиальной карциномы перед указанным введением указанного ингибитора

20 FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления пациент не получал системную терапию для лечения уротелиальной карциномы перед указанным введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В определенных вариантах осуществления пациенту не подходит цисплатин. В

25 определенных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента с mUC, которому не подходит цисплатин первой линии. Определение пригодности может быть выполнено, например, лечащим врачом.

В определенных вариантах осуществления пациент не получал лечение, направленное на PD-1. Выражение "не получавший лечение, направленное на PD-1"

30 относится к субъекту, который не получал лечение антагонистами PD-1, PD-L1 или PD-L2. Иллюстративные антагонисты PD-1, PD-L1 или PD-L2 представляют собой ниволумаб (OPDIVO®), пембролизумаб (KEYTRUDA®), цемиплимаб (Libtayo®), синтилимаб, тислелизумаб, триполибамаб дурвалумаб (IMFINZI®), атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб (BAVENCIO®), или энвафолимаб, или любой другой

антагонист PD-1, PD-L1 или PD-L2. Дополнительные такие антагонисты являются известными и включают таковые, перечисленные, например, на веб-сайте Citeline PharmaIntelligence.

5 В дополнительных вариантах осуществления пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG), равным 2 или меньше. В определенных вариантах осуществления пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале ECOG, равным 2. В определенных вариантах осуществления пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале ECOG, равным 1. В 10 определенных вариантах осуществления пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале ECOG, равным 0.

В дополнительных вариантах осуществления комбинация ингибитора FGFR и антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента, описанная в данном документе, показана для взрослых пациентов с метастатической или 15 местнораспространенной уротелиальной карциномой, которые характеризуются по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3 и которые не получали предшествующую системную терапию для метастатического заболевания. В одном варианте осуществления пациентам не подходит химиотерапия с применением цисплатина.

20 В дополнительных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа или частоте контроля заболевания, по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение 25 ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом. В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте объективного ответа, по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, 30 который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом. В дополнительных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по частоте контроля заболевания, по сравнению с пациентом,

у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом.

В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, которые описаны в данном документе, в частности, эрдафитинибом в дозе, составляющей 8 мг с возможным повышением дозы, и цетрелимабом в дозе, составляющей 240 мг, как описано в данном документе, обеспечивает частоту объективного ответа, составляющую по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 44%, или по меньшей мере 45%, или по меньшей мере 50%. В одном варианте осуществления дозу эрдафитиниба не повышают.

В определенных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, которые описаны в данном документе, в частности, эрдафитинибом в дозе, составляющей 8 мг с возможным повышением дозы, и цетрелимабом в дозе, составляющей 240 мг, как описано в данном документе, обеспечивает частоту контроля заболевания, составляющую по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%, или частоту контроля заболевания, составляющую 100%. В одном варианте осуществления дозу эрдафитиниба не повышают.

В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдают относительно лечения плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдают относительно отсутствия лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдают относительно стандарта лечения. . В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдают относительно популяции пациентов без уротелиальной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом не приводит к гематологической токсичности, в частности, не приводит к гематологической токсичности 3 степени или выше. В еще одних дополнительных вариантах осуществления введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом не приводит к токсичности, отличной от гематологической, 3 степени или выше.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого

5 диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Также в данном документе описаны способы улучшения частоты контроля заболевания у 10 пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с 15 антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент 20 вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором 25 FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним 30 генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Также в данном документе описаны способы улучшения частоты контроля заболевания у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором

FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей

5 приблизительно 360 мг, один раз в три недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном

10 варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению один раз в три недели. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м² или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления

15 цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты объективного

20 ответа у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с

25 антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

Также в данном документе описаны способы улучшения частоты контроля заболевания

30 у пациента с уротелиальной карциномой по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с

антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В одном варианте осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели с цикла 5 лечения и далее.

В определенных вариантах осуществления улучшение наблюдают относительно лечения плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение наблюдают относительно отсутствия лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение наблюдают относительно стандарта лечения.

Оценивание образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR

Также в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся в (а) оценке биологического образца от пациента с уротелиальной карциномой в отношении наличия одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности, одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3; и (b) введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, или в дозе, составляющей приблизительно 360 мг, один раз в три недели, или в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, пациенту, если одно или несколько изменений гена FGFR, в частности, одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3, присутствуют в образце.

Следующие способы оценивания биологического образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR применяют в равной степени к любому из раскрытых выше способов лечения и путей применения.

Раскрытые способы являются подходящими для лечения уротелиальной карциномы у пациента, если одно или несколько генетических изменений FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента. В некоторых вариантах осуществления генетическое изменение FGFR может представлять собой один или несколько слитых генов FGFR. В некоторых вариантах осуществления генетическое изменение FGFR может представлять собой одну или несколько мутаций FGFR. В

некоторых вариантах осуществления генетическое изменение FGFR может представлять собой одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления комбинация одного или нескольких генетических изменений FGFR может присутствовать в биологическом образце от пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR и одну или несколько мутаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR и одну или несколько амплификаций FGFR. В еще нескольких других вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой одно или несколько из слитых генов, мутаций и амплификаций FGFR. Иллюстративные слитые гены FGFR представлены в таблице 4 и включают без ограничения: FGFR2-BICC1; FGFR2-CASP7; FGFR3-BAIAP2L1; FGFR3-TACC3 V1; FGFR3-TACC3 V3 или их комбинацию.

Подходящие способы оценки биологического образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR описаны в разделе "Способы" в данном документе, и в WO 2016/048833, и в заявке на патент США № 16/723975, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, без намерения ограничения, оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR может включать любую комбинацию следующих стадий: выделение РНК из биологического образца; синтез cDNA из РНК и амплификацию cDNA (предварительно амплифицированной или не амплифицированной предварительно). В некоторых вариантах осуществления оценивание биологического образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR может включать амплификацию cDNA от пациента с использованием пары праймеров, которые связываются с одним или несколькими генетическими изменениями FGFR и обеспечивают их амплификацию; и определение того, присутствуют ли одно или несколько генетических изменений FGFR в образце. 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.

Подходящие пары праймеров для осуществления стадии амплификации включают без ограничения пары, раскрытые в WO 2016/048833, проиллюстрированные ниже в таблице 6.

Таблица 6

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

5

Наличие одного или нескольких генетических изменений FGFR можно оценить в любой подходящий момент времени, в том числе при диагностировании, после резекции опухоли, после терапии первой линии, в ходе клинического лечения или в любой их комбинации

10 Например, можно проанализировать биологический образец, взятый у пациента, для определения того, является ли состояние или заболевание, такое как рак, которым

страдает или может страдать пациент, тем состоянием или заболеванием, которое характеризуется генетической аномалией или аномальной экспрессией белков, что приводит к положительной регуляции уровней или активности FGFR, или к повышению чувствительности сигнального пути к нормальной активности FGFR, или к положительной регуляции этих сигнальных путей фактора роста, как, например, уровней лиганда-фактора роста или активности лиганда-фактора роста, или к положительной регуляции биохимического пути после активации FGFR.

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

Способы, одобренные лекарственные препараты и пути применения могут дополнительно включать оценивание наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR в биологическом образце до стадии введения.

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

Способы идентификации и анализа генетических изменений и положительной регуляции белков известны специалисту в данной области. Способы скрининга могут включать без ограничения стандартные способы, такие как полимеразная цепная

реакция с обратной транскриптазой (RT-PCR) или гибридизация *in situ*, такая как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).

Идентификация индивидуума, имеющего генетическое изменение в FGFR, в частности генетическое изменение FGFR, описанное в данном документе, может означать, что пациент может быть особенно подходящим для лечения эрдафитинибом. Предпочтительно перед началом лечения опухоли можно подвергать скринингу в отношении наличия варианта FGFR. Процесс скрининга будет обычно включать прямое секвенирование, анализ с помощью олигонуклеотидных микроматриц или применение антитела, специфичного в отношении мутантной формы. В дополнение, диагностирование опухоли с таким генетическим изменением может быть осуществлено с применением методик, известных специалисту в данной области и описанных в данном документе, таких как RT-PCR и FISH.

В дополнение, генетические изменения, например, FGFR можно определять путем прямого секвенирования, например, биоптатов опухолей с применением ПЦР и способов прямого секвенирования продуктов ПЦР, описанных в данном документе выше. Для специалиста в данной области будет очевидным, что в данном случае могут быть применимы все эти хорошо известные методики выявления сверхэкспрессии, активации или мутаций вышеупомянутых белков.

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

Как правило, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксацию анализируемой ткани; (2) обработку образца перед гибридизацией для повышения доступности нуклеиновой кислоты-мишени и для снижения неспецифического связывания; (3) гибридизацию смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) промывки после гибридизации для удаления фрагментов нуклеиновой кислоты, не связавшихся при гибридизации, и (5) выявление гибридизированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Зонды, используемые в таких путях применения, обычно метят, например, с помощью радиоизотопов или флуоресцентных репортеров. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например, от приблизительно 50, 100 или 200 нуклеотидов до приблизительно 1000 или более нуклеотидов, что позволяет осуществлять специфичную гибридизацию с нуклеиновой(-ыми) кислотой(-ами)-мишенью(-ями) в жестких условиях. Стандартные способы для проведения FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc, и Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview, John M. S. Bartlett, в *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

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

В качестве альтернативы белковые продукты, экспрессируемые из mRNA, могут быть проанализированы путем иммуногистохимического исследования образцов опухолей, твердофазного иммунологического анализа в титрационных микропланшетах, вестерн-блоттинга, 2-мерного электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии SDS, ELISA, проточной цитометрии и других способов, известных из уровня техники для выявления конкретных белков. Способы выявления могут включать применение сайт-специфических антител. Для специалиста в данной области

будет очевидно, что в данном случае для выявления повышенной регуляции FGFR или выявления вариантов или мутантов FGFR можно применять все эти хорошо известные методики.

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

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

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

Эрдафитиниб является особенно применимым при лечении пациента с генетически измененным FGFR, в частности мутантным FGFR. В определенных вариантах осуществления уротелиальная карцинома характеризуется генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, определяющими предрасположенность к ней. В определенных вариантах осуществления генетическое изменение FGFR2 или FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3 или слияние гена FGFR2 или FGFR3. В некоторых вариантах осуществления мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию. В дополнительных вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности, FGFR3-TACC3 V1 или V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

Согласно определенным вариантам осуществления генетические изменения FGFR2 и/или FGFR3 можно идентифицировать с применением коммерчески доступных наборов, включающих без ограничения набор для RT-PCR *therascreen*® FGFR RGQ от QIAGEN.

Фармацевтические композиции на основе ингибитора FGFR и пути введения

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

5 В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция (например, состав) содержит по меньшей мере одно активное соединение по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, наполнителями, разбавителями, 10 заполнителями, буферами, стабилизаторами, консервантами, смазывающими веществами или другими материалами, хорошо известными специалистам в данной области, и необязательно другими терапевтическими или профилактическими средствами.

Для получения фармацевтических композиций эффективное количество ингибитора FGFR в целом, и эрдафитиниба более конкретно, в качестве активного 15 ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом данный носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от необходимой формы препарата для введения. Фармацевтические композиции могут быть представлены в любой форме, подходящей для перорального, парентерального, местного, интраназального, офтальмического, ушного, ректального, 20 интравагинального или трансдермального введения. Необходимо, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для введения пероральным, ректальным, чрескожным путем или посредством парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно 25 использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае с жидкими препаратами для перорального введения, такими как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п., в случае с порошками, пилюлями, капсулами и таблетками.

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

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

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

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

Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, можно применять в изготовлении определенных лекарственных форм, и их будут обычно применять при получении таблеток. Примерами смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению, являются гидрогенизированные растительные масла, например гидрогенизированное хлопковое масло, стеарат магния, стеариновая кислота,

лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, коллоидный диоксид кремния, коллоидный безводный диоксид кремния, тальк, их смеси и другие вещества, известные из уровня техники. Смазывающими веществами, представляющими интерес, являются стеарат магния и смеси стеарата магния с коллоидным диоксидом кремния, при этом стеарат магния является предпочтительным. Предпочтительным веществом, способствующим скольжению, является коллоидный безводный диоксид кремния.

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

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

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

Другие вспомогательные вещества, такие как красящие средства и пигменты, также можно добавлять к композициям по настоящему изобретению. Красящие

средства и пигменты включают диоксид титана и красители, подходящие для пищевых продуктов. Красящее средство или пигмент представляет собой необязательный ингредиент в составе по настоящему изобретению, но в случае его применения красящее средство может присутствовать в количестве до 3,5% вес/вес в расчете на общий вес композиции.

Вкусоароматические добавки являются необязательными в композиции и могут быть выбраны из синтетических ароматических масел и ароматизаторов или натуральных масел, экстрактов из листьев, цветков, плодов растений и т. д. и их комбинаций. Они могут включать коричное масло, масло грушанки, масла мяты перечной, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, тимьяновое масло. В качестве вкусоароматических добавок также применимыми являются ваниль, масло из цитрусовых, в том числе полученное из лимона, апельсина, винограда, лайма и грейпфрута, а также фруктовые эссенции, в том числе полученные из яблока, банана, груши, персика, клубники, малины, вишни, сливы, ананаса, абрикоса и т. д. Количество вкусоароматической добавки может зависеть от ряда факторов, в том числе от необходимого органолептического эффекта. Как правило, вкусоароматическая добавка будет присутствовать в количестве от приблизительно 0% до приблизительно 3% (вес/вес).

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

Акцепторы формальдегида включают в себя, например, глицин, аланин, серин, треонин, цистеин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин,

аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аргинин, лизин, орнитин, цитруллин, таурин, пирролизин, меглумин, гистидин, аспартам, пролин, триптофан, цитруллин, пирролизин, аспарагин, глутамин или их конъюгат или смесь или, в каждом возможном случае, их фармацевтически приемлемые соли.

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

В одном варианте осуществления в способах и путях применения, описанных в данном документе, эрдафитиниб вводится или подлежит введению в виде
10 фармацевтической композиции, в частности таблетки или капсулы, содержащих эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в частности эрдафитиниб в форме основания; акцептор формальдегида, в частности меглумин или его фармацевтически приемлемую соль, в частности меглумин в форме основания; и фармацевтически приемлемый носитель.

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

Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае с которыми, несомненно, используются твердые фармацевтические носители. В
25 случае с композициями для парентерального введения носитель обычно будет содержать по меньшей мере в значительной степени стерильную воду, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, способствующие растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и
30 раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в

незначительных долях, при этом данные добавки не оказывают значительного пагубного воздействия на кожу. Указанные добавки могут содействовать введению в кожу и/или могут быть полезными для получения необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например посредством

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

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

30 В определенных вариантах осуществления ингибитор FGFR представлен в твердой единичной лекарственной форме, и твердая единичная лекарственная форма подходит для перорального введения. Единичная лекарственная форма может содержать приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг ингибитора FGFR на

единичную лекарственную форму или количество в диапазоне, ограниченном двумя из этих значений, в частности 3, 4 или 5 мг, на единичную дозу.

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

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

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

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

В аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, в частности в форме капсулы или таблетки, содержат от 0,5 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 20 мг эквивалента основания, или от 0,5 мг до 12 мг эквивалента основания, или от 2 мг до 12 мг эквивалента основания, или от

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

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

В аспекте настоящего изобретения можно вводить более одной, например две, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для достижения необходимой дозы, например ежедневной дозы. Например, для ежедневной дозы, составляющей 8 мг эквивалента основания эрдафитиниба, можно вводить 2 таблетки или капсулы, каждая из которых содержит 4 мг эквивалента основания эрдафитиниба; или можно вводить таблетку или капсулу, содержащую 3 мг эквивалента основания эрдафитиниба, и таблетку или капсулу, содержащую 5 мг эквивалента основания. Например, для ежедневной дозы, составляющей 9 мг эквивалента основания

эрдафитиниба, можно вводить 3 таблетки или капсулы, каждая из которых содержит 3 мг эквивалента основания эрдафитиниба; или можно вводить таблетку или капсулу, содержащую 4 мг эквивалента основания эрдафитиниба, и таблетку или капсулу, содержащую 5 мг эквивалента основания.

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

15 Согласно конкретным вариантам осуществления эрдафитиниб поставляют в виде таблеток для перорального введения, покрытых пленочной оболочкой, по 3 мг, 4 мг или 5 мг и которые содержат следующие неактивные ингредиенты или их эквиваленты: ядро таблетки: кроскармеллоза натрия, стеарат магния, маннит, меглумин, микрокристаллическая целлюлоза; и пленочная оболочка: Opadry amb II:
20 монокаприлокапрат глицерина I типа, частично гидролизованный поливиниловый спирт, лаурилсульфат натрия, тальк, диоксид титана, оксид железа желтый, оксид железа красный (для оранжевых и коричневых таблеток), закись-окись железа/оксид железа черный (для коричневых таблеток).

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

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, используемый в данном документе, означает, что благоприятные эффекты этих состава, композиции или ингредиента в отношении общего состояния здоровья человека,

подвергающегося лечению, существенно перевешивают их пагубные эффекты в той степени, в которой они существуют.

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

5

Фармацевтические композиции на основе антитела к PD1 и пути введения

С учетом его применимых фармакологических свойств антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом и цетрелимаб более конкретно можно составлять в виде различных фармацевтических форм для целей введения.

10

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

15

Иллюстративные буферы, которые можно применять, представляют собой уксусную кислоту, лимонную кислоту, муравьиную кислоту, янтарную кислоту, фосфорную кислоту, угольную кислоту, яблочную кислоту, аспарагиновую кислоту, гистидин, борную кислоту, буферы Tris, HEPPSO и HEPES.

20

Иллюстративные антиоксиданты, которые можно применять, представляют собой аскорбиновую кислоту, метионин, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, лецитин, лимонную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), сорбит и винную кислоту.

25

Иллюстративные аминокислоты, которые можно применять, представляют собой гистидин, изолейцин, метионин, глицин, аргинин, лизин, L-лейцин, три-лейцин, аланин, глутаминовую кислоту, L-треонин и 2-фениламин.

30

Иллюстративные поверхностно-активные вещества, которые можно применять, представляют собой полисорбаты (например, полисорбат-20 или полисорбат-80); полиоксамеры (например, поллоксамер 188); Triton; октилглюкозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозин; линолеил-, миристил- или цетилбетаин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропил-бетаин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил-, или изостеарамидопропилдиметиламин; метилкокоилтаурат натрия или метилолеилтаурат динатрия и серии MONAQUA™ (Mona Industries, Inc., Патерсон,

штат Нью-Джерси, США), полиэтилгликоль, полипропилгликоль и сополимеры этилен- и пропиленгликоля (например, PLURONICS™, PF68 и т. д.).

Иллюстративные консерванты, которые можно применять, представляют собой фенол, м-крезол, п-крезол, о-крезол, хлоркрезол, бензиловый спирт, нитрит
5 фенилртути, феноксиэтанол, формальдегид, хлорбутанол, хлорид магния, алкилпарабен (метил-, этил-, пропи-л-, бутил- и т. п.), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, дегидроацетат натрия и тимеросал или их смеси.

Иллюстративные сахараиды, которые можно применять, представляют собой моносахариды, дисахариды, трисахариды, полисахариды, сахарные спирты,
10 восстанавливающие сахара, невосстанавливающие сахара, такие как глюкоза, сахароза, трегалоза, лактоза, фруктоза, мальтоза, декстран, глицерин, декстран, эритрит, глицерин, арабит, силит, сорбит, маннит, мелибиоза, мелецитоза, раффиноза, маннотриоза, стахиоза, мальтоза, лактулоза, мальтулоза, глюцит, мальтит, лактит или изомальтулоза.

Иллюстративные соли, которые можно применять, представляют собой соли
15 присоединения кислоты и соли присоединения основания. Соли присоединения кислоты включают таковые, полученные из нетоксических неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, фосфористая
20 кислота и т. п., а также из нетоксических органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. Соли присоединения основания включают таковые, полученные из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций
25 и т. п., а также из нетоксических органических аминов, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и т. п. Иллюстративная соль представляет собой хлорид натрия.

Количества фармацевтически приемлемого(-ых) носителя(-ей) в фармацевтических композициях можно определять экспериментально на основании
30 видов активности носителя(-ей) и требуемых характеристик состава, таких как стабильность и/или минимальное окисление.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит гистидин в концентрации, составляющей от приблизительно 1 мМ до

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарозу в концентрации, составляющей приблизительно 1% (вес/об.), приблизительно 2% (вес/об.), приблизительно 3% (вес/об.), приблизительно 4% (вес/об.), приблизительно 5% (вес/об.), приблизительно 6% (вес/об.), приблизительно 7% (вес/об.), приблизительно 8% (вес/об.), приблизительно 9% (вес/об.), приблизительно 10% (вес/об.), приблизительно 11% (вес/об.), приблизительно 12% (вес/об.), приблизительно 13% (вес/об.), приблизительно 14% (вес/об.), приблизительно 15% (вес/об.), приблизительно 16% (вес/об.), приблизительно 17% (вес/об.), приблизительно 18% (вес/об.), приблизительно 19% (вес/об.) или приблизительно 20% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит сахарозу в концентрации, составляющей приблизительно 8% (вес/об.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20) в концентрации, составляющей от приблизительно 0,01% (вес/об.) до приблизительно 0,1% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20) в концентрации, составляющей от приблизительно 0,01% (вес/об.) до приблизительно 0,08% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20) в концентрации, составляющей от приблизительно 0,02% (вес/об.) до приблизительно 0,06% (вес/об.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20) в концентрации, составляющей приблизительно 0,01% (вес/об.), приблизительно 0,02% (вес/об.), приблизительно 0,03% (вес/об.), приблизительно 0,04% (вес/об.), приблизительно 0,05% (вес/об.), приблизительно 0,06% (вес/об.),
5 приблизительно 0,07% (вес/об.), приблизительно 0,08% (вес/об.), приблизительно 0,09% (вес/об.) или приблизительно 0,1% (вес/об.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит полисорбат-20 (PS-20) в концентрации, составляющей приблизительно 0,04% (вес/об.).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит
10 EDTA. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая
15 композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 30 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации,
20 составляющей от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 15 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит
25 EDTA в концентрации, составляющей приблизительно 1 мкг/мл, приблизительно 2 мкг/мл, приблизительно 3 мкг/мл, приблизительно 4 мкг/мл, приблизительно 5 мкг/мл, приблизительно 6 мкг/мл, приблизительно 7 мкг/мл, приблизительно 8 мкг/мл, приблизительно 9 мкг/мл, приблизительно 10 мкг/мл, приблизительно 11 мкг/мл, приблизительно 12 мкг/мл, приблизительно 13 мкг/мл, приблизительно
30 14 мкг/мл, приблизительно 15 мкг/мл, приблизительно 16 мкг/мл, приблизительно 17 мкг/мл, приблизительно 18 мкг/мл, приблизительно 19 мкг/мл, приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 21 мкг/мл, приблизительно 22 мкг/мл, приблизительно 23 мкг/мл, приблизительно 24 мкг/мл, приблизительно 25 мкг/мл, приблизительно 26 мкг/мл, приблизительно 27 мкг/мл, приблизительно 28 мкг/мл, приблизительно

29 мкг/мл, приблизительно 30 мкг/мл, приблизительно 31 мкг/мл, приблизительно 32 мкг/мл, приблизительно 33 мкг/мл, приблизительно 34 мкг/мл, приблизительно 35 мкг/мл, приблизительно 36 мкг/мл, приблизительно 37 мкг/мл, приблизительно 38 мкг/мл, приблизительно 39 мкг/мл, приблизительно 40 мкг/мл, приблизительно 41 мкг/мл, приблизительно 42 мкг/мл, приблизительно 43 мкг/мл, приблизительно 44 мкг/мл, приблизительно 45 мкг/мл, приблизительно 46 мкг/мл, приблизительно 47 мкг/мл, приблизительно 48 мкг/мл, приблизительно 49 мкг/мл или приблизительно 50 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EDTA в концентрации, составляющей приблизительно 20 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, гистидин, сахарозу, полисорбат-20 и EDTA.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 10 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 30 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы,

приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего от приблизительно 90 мг до приблизительно 240 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 90 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 240 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 360 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 480 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав после восстановления содержит приблизительно 30 мг/мл антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкость. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой замороженную жидкость. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой лиофилизированный порошок.

Термины "лиофилизация", "лиофилизированный" и "высушенный сублимацией" относятся к процессу, посредством которого материал, который подлежит сушке, сначала замораживают и затем лед или замороженный растворитель удаляют сублимацией в вакуумной среде. Вспомогательное вещество может быть включено в предварительно лиофилизированные составы для повышения стабильности лиофилизированного продукта при хранении.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается в объеме, составляющем от приблизительно 1 мл до приблизительно 20 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается в объеме, составляющем приблизительно 1 мл, приблизительно 2 мл, приблизительно 3 мл, приблизительно 4 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл, приблизительно 10 мл, приблизительно 11 мл, приблизительно 12 мл, приблизительно 13 мл, приблизительно 14 мл, приблизительно 15 мл, приблизительно 16 мл, приблизительно 17 мл, приблизительно 18 мл, приблизительно 19 мл или приблизительно 20 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается или восстанавливается в объеме, составляющем приблизительно 3 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается или восстанавливается в объеме, составляющем приблизительно 3,3 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается или восстанавливается в объеме, составляющем приблизительно 8 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается или восстанавливается в объеме, составляющем приблизительно 8,6 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивается или восстанавливается в объеме, составляющем приблизительно 8,8 мл.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом или цетрелимаб более конкретно вводятся или обеспечиваются для введения в фармацевтической композиции, содержащей

приблизительно 10 мг/мл антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5 в объеме, составляющем приблизительно 3,3 мл.

5 В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом или цетрелимаб более конкретно вводятся или обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 90 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых
10 вспомогательных веществ, который после восстановления до приблизительно 3,3 мл содержит приблизительно 30 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

15 В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом или цетрелимаб более конкретно вводятся или обеспечиваются для введения в виде лиофилизированного состава, содержащего приблизительно 240 мг антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента и одно или несколько фармацевтически приемлемых
20 вспомогательных веществ, который после восстановления до приблизительно 8,6 мл содержит приблизительно 30 мг/мл антагонистического антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента, приблизительно 10 мМ гистидина, приблизительно 8,0% (вес/об.) сахарозы, приблизительно 0,04% (вес/об.) полисорбата-20 и приблизительно 20 мкг/мл EDTA при pH 6,5.

25 В некоторых вариантах осуществления лиофилизированный состав восстанавливают в стерильной воде для инъекций (sWFI).

Термины "восстанавливать", "восстановленный" или "восстановление" относятся к растворению лиофилизированного состава в разбавителе таким образом, чтобы белок в лиофилизированном составе был диспергирован в восстановленном
30 составе. Восстановленный состав является подходящим для введения, например, парентерального введения), и может необязательно являться подходящим для подкожного введения. В некоторых вариантах осуществления разбавитель представляет собой стерильную воду для инъекций (sWFI).

Используемые в данном разделе термины "фармацевтическая композиция", "фармацевтический состав" или "состав" относятся к комбинации активного ингредиента (например, антитела к PD-1) и одного или нескольких вспомогательных веществ либо в жидкой, либо в твердой (например, лиофилизированной) форме.

- 5 Все составы для внутривенного или подкожного введения представлены в лекарственной форме, подходящей для такого введения.

Способы введения доз и схемы лечения

- 10 В одном аспекте в данном документе описаны способы лечения уротелиальной карциномы, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении терапевтически эффективного количества ингибитора FGFR пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, где ингибитор FGFR вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят ежедневно, в частности один раз в день. В некоторых вариантах
- 15 осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят четыре раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят
- 20 один раз в два дня. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления
- 25 ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб в частности, вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз лекарственного препарата.

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

в день, приблизительно 12 мг в день, приблизительно 13 мг в день, приблизительно 14 мг в день, приблизительно 15 мг в день, приблизительно 16 мг в день, приблизительно 17 мг в день, приблизительно 18 мг в день, приблизительно 19 мг в день или приблизительно 20 мг в день. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей 8 мг в день.

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

В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 14 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 15 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 16 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 17 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 18 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 19 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 20 дней после начала лечения. В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг один раз в день до 9 мг один раз в день через 21 день после начала лечения.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в день. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе 8 мг, в частности 8 мг один раз в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от

уровней фосфатов в сыворотке крови (например, уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл, или составляют < 7 мг/дл, или находятся в диапазоне от 7 мг/дл включительно до ≤ 9 мг/дл, или составляют ≤ 9 мг/дл) и в зависимости от наблюдаемых нежелательных явлений, связанных с лечением. В одном варианте осуществления

5 уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в ходе первого цикла лечения эрдафитинибом, в частности в день 14 ± 2 дня, более конкретно в день 14 введения эрдафитиниба.

В одном варианте осуществления цикл лечения, используемый в данном документе, представляет собой 28-дневный цикл. В определенных вариантах
10 осуществления цикл лечения представляет собой 28-дневный цикл вплоть до двух лет. В определенных вариантах осуществления цикл лечения составляет четыре недели.

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

25 В определенных вариантах осуществления требуемая доза может быть доставлена в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дробных единичных доз на протяжении дня, так что общее количество ингибитора FGFR в целом, и эрдафитиниба в частности, доставленного в виде дробных единичных доз на протяжении дня, обеспечивает общие ежедневные дозы.

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

В дополнительных вариантах осуществления антитело к PD1 в целом, и цетрелимаб в частности, вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент разбавляют до объема, составляющего от 5 приблизительно 100 мл до 1000 мл, перед введением. В некоторых вариантах осуществления продолжительность внутривенной инфузии составляет от приблизительно 20 минут до приблизительно 80 минут. В некоторых вариантах осуществления продолжительность внутривенной инфузии составляет приблизительно 20, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, 10 приблизительно 70 или приблизительно 80 минут.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством одной или нескольких подкожных инъекций.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенного пути введения, 15 подкожного пути введения или их комбинации.

В еще одних дополнительных вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом, и цетрелимаб в частности, вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, один раз в три недели, 20 один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в три недели. 25 В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, 30 один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления

антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 м,г один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в шесть недель.

В определенных вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом, и цетрелимаб в частности, вводят в дозе, составляющей от приблизительно 240 мг до приблизительно 480 мг, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В определенных вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом, и цетрелимаб в частности, вводят в дозе, составляющей от приблизительно 80 мг до приблизительно 1000 мг, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом, и цетрелимаб в частности, вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели; в дозе, составляющей приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели; или в качестве начальной дозы, составляющей приблизительно 240 мг, за которой следует вторая доза, составляющая приблизительно 480 мг, через шесть недель после начальной дозы, и затем приблизительно 480 мг один раз в четыре недели; или в качестве начальной дозы, составляющей приблизительно 240 мг, за которой следует вторая доза, составляющая приблизительно 480 мг, через шесть недель после начальной дозы, и затем приблизительно 240 мг один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент в целом и цетрелимаб конкретно вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели, в ходе циклов 1-4 лечения, за которой следует доза, составляющая приблизительно 480 мг, один раз в четыре недели, с цикла 5 лечения и далее.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или

5 подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей

10 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1). В определенных

15 вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1).

20

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или

25 подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин, вводится

30

или подлежит введению один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В 5 одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит 10 введению в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности, уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных 15 вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности, уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, 20 составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, в частности начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В 25 определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению 30 внутривенно в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин, вводится или подлежит введению один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м²

или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин. В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м² или 60 мг/м². В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин, или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 240 мг, один раз в две недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и с цикла 5 цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 480 мг, один раз в четыре недели, начиная с дня 1 цикла 5 (C5D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 6 мг в день, и

цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления лечение дополнительно предусматривает средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин. В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины, в частности цисплатин или карбоплатин, вводится или подлежит введению один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления средство химиотерапии на основе платины вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 или в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин . В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 50 мг/м^2 или 60 мг/м^2 . В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению в дозе для AUC, составляющей 4 мг/мл*мин , или в дозе для AUC, составляющей 5 мг/мл*мин .

В дополнительных вариантах осуществления средство химиотерапии на основе платины в целом и цисплатин или карбоплатин конкретно вводятся посредством внутривенной инфузии.

В еще одних дополнительных вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м^2 один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления

цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м^2 один раз в шесть недель.

В еще одних дополнительных вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в две недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в три недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в четыре недели. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в пять недель. В некоторых вариантах осуществления цисплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин один раз в шесть недель.

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг , один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах

осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей $50 \text{ мг/м}^2 \text{ Q3W}$, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей $60 \text{ мг/м}^2 \text{ Q3W}$, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 600 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 750 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 8 мг в день, с возможностью повышения до 9 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови, в частности уровней фосфатов в сыворотке крови, описанных в данном документе, в приблизительно день 14 введения эрдафитиниба, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей $50 \text{ мг/м}^2 \text{ Q3W}$, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей $60 \text{ мг/м}^2 \text{ Q3W}$, в частности, начиная с дня 1

цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 600 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 750 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводится или подлежит введению перорально в дозе, составляющей 6 мг в день, и цетрелимаб вводится или подлежит введению внутривенно в дозе, составляющей 360 мг, один раз в три недели, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1), и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению один раз в три недели, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей 50 мг/м² Q3W, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления цисплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей 60 мг/м² Q3W, в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 4 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 600 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1). В одном варианте осуществления карбоплатин вводится или подлежит введению один раз в три недели в дозе, составляющей AUC 5 мг/мл/мин Q3W (не превышающей 750 мг), в частности, начиная с дня 1 цикла 1 (C1D1).

В одном конкретном варианте осуществления ингибитор FGFR вводится в комбинации с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом ингибитор FGFR и антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент модулируют разные аспекты уротелиальной карциномы, тем самым обеспечивая больший общий благоприятный эффект, чем введение любого из терапевтических средств по отдельности. Не ограничиваясь какой-либо теорией, ингибитор FGFR, в частности, эрдафитиниб, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, в частности цетрелимабом, могут демонстрировать

комплементарные механизмы, так как высвобождение неоантигена эрдафитинибом может примировать микроокружение опухоли для ответа на антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент. Принимая во внимание потенциально комплементарные механизмы действия эрдафитиниба и цетрелимаба (ингибитора PD-1), высказано предположение, что данная комбинация будет обеспечивать повышенную эффективность по сравнению с любым из средств по отдельности у пациентов с уротелиальным раком. В определенных вариантах осуществления ингибитор FGFR и антитело к PD-1 дополнительно вводят в комбинации со средством химиотерапии на основе платины в целом, и цисплатином или карбоплатином в частности.

Общий благоприятный эффект, наблюдаемый у пациента, может являться просто совокупным для двух терапевтических средств, или у пациента может наблюдаться синергетический благоприятный эффект.

Общий благоприятный эффект, наблюдаемый у пациента, может являться просто совокупным для трех терапевтических средств, или у пациента может наблюдаться синергетический благоприятный эффект.

В видах комбинированной терапии несколько терапевтических средств (одно из которых представляет собой одно из соединений, описанных в данном документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR вводят совместно с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом в день лечения 1, и затем в последующие дни лечения вводят только ингибитор FGFR. В другом варианте осуществления ингибитор FGFR вводят совместно с антителом к PD-1 или его антигенсвязывающим фрагментом и средством химиотерапии на основе платины в день лечения 1, и затем в последующие дни лечения вводят только ингибитор FGFR.

В одном варианте осуществления в дни, в которые ингибитор FGFR, антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент и средство химиотерапии на основе платины вводятся или подлежат введению, последовательность введения представляет собой сначала ингибитор FGFR, за которым следует антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент, и затем средство химиотерапии на основе платины.

В одном варианте осуществления в дни, в которые эрдафитиниб, цетрелимаб и цисплатин или карбоплатин вводятся или подлежат введению, последовательность введения представляет собой сначала эрдафитиниб, за которым следует цетрелимаб, и затем цисплатин или карбоплатин.

В одном варианте осуществления в дни, в которые ингибитор FGFR и антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводятся или подлежат введению, последовательность введения представляет собой сначала ингибитор FGFR, за которым следует антитело к PD-1 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 В одном варианте осуществления в дни, в которые эрдафитиниб и цетрелимаб вводятся или подлежат введению, последовательность введения представляет собой сначала эрдафитиниб, за которым следует цетрелимаб.

10 В одном варианте осуществления лечение ингибитором FGFR начинают до первого введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента. В одном варианте осуществления лечение ингибитором FGFR начинают за четыре недели или 28 дней до первого введения антитела к PD-1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

В одном варианте осуществления лечение эрдафитинибом начинают до первого введения цетрелимаба. В одном варианте осуществления лечение эрдафитинибом начинают за четыре недели или 28 дней до первого введения цетрелимаба.

15

Наборы/готовые изделия

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

20

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

25

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

В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или предоставляется вместе с ним. В одном варианте осуществления этикетка находится на

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

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

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

Нуклеотидные последовательности слитых генов FGFR

Нуклеотидные последовательности cDNA слитых генов FGFR представлены в таблице 7. Подчеркнутые последовательности соответствуют либо FGFR3, либо FGFR2, последовательности, выделенные черным, представляют собой партнеров по слиянию.

Таблица 7

FGFR3- ТАСС3 V1 (2850 пар оснований) (SEQ ID NO: 33)	>ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCG GCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCAGA AGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGAT GCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTG GGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAG CGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGC AGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGA CACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCC CTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCCGATTGGA GGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAGCGTGGTGCCCT CGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCA GACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCG GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCA AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAA TGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCG GGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGACAACGTCACCTT TGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATC ACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGA GGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCA TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGC CTGGGCTCCCCACCGTGACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTC CCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGG CTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGC CGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGG GAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACC GGGCCGCCAAGCCTGTACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGA CAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAA CAAAAAACATCATCAACCTGTCTGGCGCCTGCACGAGGGGGCCCCCTGTACG TGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCG GCCCCGGGCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTC ACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTT GGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACC GAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACC TCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCC TGAGGCCTTGTGTTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGG TCCTGCTCTGGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCGGCATCCCTGTG GAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAAC GCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCA GAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGT CCACCGACGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTG AGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTTCAAG AGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTTCAAGCAGAAAGAACTTTCCAAAGC TGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCC ATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGAT CGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTG GCAAGGATACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAG GAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAG GCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGT CGCTGGAGAAGACAGTGAGCAGAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGA TCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA
FGFR3- ТАСС3 V3 (2955 пар оснований) (SEQ ID NO: 34)	>ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCG GCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCAGA AGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGAT GCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTG GGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAG CGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGC

	<u>AGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC</u> <u>ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGA</u> <u>CACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC</u> <u>GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCCCACTCC</u> <u>CTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCGAGCACCCGCATTGGA</u> <u>GGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCT</u> <u>CGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAAGTTTGGCAGCATCCGGCA</u> <u>GACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCG</u> <u>GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCA</u> <u>AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAA</u> <u>TGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCG</u> <u>GGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGACACAACGTACCTT</u> <u>TGAGGACGCCGGGAGGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATC</u> <u>ACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGA</u> <u>GGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCA</u> <u>TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGC</u> <u>CTGGGCTCCCCACCGTGACACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTC</u> <u>CCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGG</u> <u>CTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGC</u> <u>CGACCCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGG</u> <u>GAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACC</u> <u>GGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGA</u> <u>CAAGGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAA</u> <u>CACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGTACG</u> <u>TGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCG</u> <u>GCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTC</u> <u>ACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATGGAGTACTT</u> <u>GGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGCAATGTGCTGGTGACC</u> <u>GAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACC</u> <u>TCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCC</u> <u>TGAGGCCTTGTGTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGG</u> <u>TCCTGTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTG</u> <u>GAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACT</u> <u>GCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCA</u> <u>GAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGT</u> <u>CCACCGACGTGCCAGGCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGGCCACCCCTG</u> <u>TCCACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAG</u> <u>TGGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACC GGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGC</u> <u>TCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGT</u> <u>GTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATC</u> <u>CAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGA</u> <u>AGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGC</u> <u>TACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGA</u> <u>TCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGC</u> <u>TGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAG</u> <u>CGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGA</u> <u>GAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGA</u> <u>CGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u>
FGFR3- BAIAP2L1 (3765 пар оснований) (SEQ ID NO: 35)	<u>>ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCG</u> <u>GCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGCGGGCGAGCGGCAGA</u> <u>AGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGAT</u> <u>GCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCCGGGGGTGGTCCCATGGGGCCCCACTGTCTG</u> <u>GGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAG</u> <u>CGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGC</u> <u>AGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC</u> <u>ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGA</u> <u>CACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCC</u> <u>GTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCCCACTCC</u> <u>CTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCGAGCACCCGCATTGGA</u> <u>GGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCT</u>

	<u>CGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCA</u> <u>GACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGGCCATCCTGCAGGCG</u> <u>GGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCA</u> <u>AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAA</u> <u>TGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGTCCTGG</u> <u>ATCAGTGAGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCTGGCCAATGTGTCCGAGC</u> <u>GGGACGGGGGCGAGTACCTCTGTCGAGCCACCAATTTTCATAGGCGTGGCCGAGAA</u> <u>GGCCTTTTGGCTGAGCGTTCACGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAG</u> <u>GCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTT</u> <u>CCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCCA</u> <u>AGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGACAAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGA</u> <u>CAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCAT</u> <u>CGCAAGGCTGTCCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAG</u> <u>CTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCCTGGGCAAGC</u> <u>CCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGA</u> <u>CAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTACCCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAAGACGAT</u> <u>GCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGA</u> <u>TCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCC</u> <u>CCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGG</u> <u>GCGCGGCGGGCCCCGGGCTGGACTACTCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCCGAGG</u> <u>AGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCCGGGGCATG</u> <u>GAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCT</u> <u>GGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTG</u> <u>CACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGA</u> <u>TGGCGCCTGAGGCCTTGTGTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCC</u> <u>TTTGGGGTCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCAT</u> <u>CCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGGCCACCGCATGGACAAGCCC</u> <u>GCCAACCTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGC</u> <u>CCTCCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACC</u> <u>GTGACGTCCACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAAT</u> <u>AAACCTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAA</u> <u>GCCTACTACGATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTG</u> <u>AACTGAACTGGGACATGTCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAAC</u> <u>GAGAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGG</u> <u>AGAAGAAGATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCAAAAAGATACCA</u> <u>AACAGAACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCCAAGCTGAGTTGAA</u> <u>AAGATCAGAAGGAAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAA</u> <u>GAAATTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCAT</u> <u>TGCAGATGGTTGCAAAGAGGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGGCGCTTCTGCTTTCTGG</u> <u>TTGATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACCACATACATTATTATCACTTACAGTCTGCA</u> <u>GAACACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAA</u> <u>AGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCCAGCCTCTACC</u> <u>CCCGTGTCTGGAACCTCCTCAGGCTTCACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAG</u> <u>GAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAGATGCCCCCGCTCCTTCAG</u> <u>GCAGAGCATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCACGGCTGCC</u> <u>CCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGTTTACA</u> <u>GCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAG</u> <u>ACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGG</u> <u>AGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAA</u> <u>CACGACGTGTCCAAGGCGAGGGGTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGG</u> <u>AAGAAAATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGA</u> <u>GAAGCATCAGCACCGTGAACCTGTCTGAGAATAGCAGTGTTGTCATCCCCCACCC</u> <u>GACTACTTGGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAGAGCAGATTCCGG</u> <u>CCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCCGAGACCGCGGCTCC</u> <u>TAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCTTTTCTCAGCGGAGAAAACCCCTTTG</u> <u>CCACTGTGAAACTCCGCCCCGACTGTGACGAATGATCGCTCGGCACCCATCATTGTA</u> <u>TGA</u>
FGFR2- BICC1 (4989 пар	<u>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCACCATGGCAACCTTGTC</u> <u>CCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGC</u> <u>CACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGA</u>

оснований) (SEQ ID NO: 36)	<u>GTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAG</u> <u>GATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGC</u> <u>AGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAG</u> <u>GACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCAT</u> <u>CCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAAGTGAAGAACAG</u> <u>TAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAAGATGGAAAAGCGGCT</u> <u>CCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGGAACC</u> <u>CAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCG</u> <u>CATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAAGTGTG</u> <u>GTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCA</u> <u>TCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTC</u> <u>CAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTG</u> <u>TCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGA</u> <u>AAAGAACCGCAGTAAATACGGGCCCCGAGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAG</u> <u>GCCGCCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTTCGGAATGT</u> <u>AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATAT</u> <u>CCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAAGGAGATT</u> <u>ACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAAT</u> <u>CGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAG</u> <u>CCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGC</u> <u>GGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACCTCAACACCCCCG</u> <u>CTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAG</u> <u>GGGTCTCCGAGTATGAACCTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAA</u> <u>GCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCG</u> <u>GAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCAACGTGGCCGTG</u> <u>AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGA</u> <u>TGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAATCTTCTTGGAGC</u> <u>CTGCACACAGGATGGGCCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACC</u> <u>TCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACAT</u> <u>TAACCGTGTTCTGAGGAGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACC</u> <u>AGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTA</u> <u>GCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTG</u> <u>GACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCG</u> <u>GCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATC</u> <u>AGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGC</u> <u>TCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACCTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGAC</u> <u>ACAGAATGGATAAGCCAGCCAACCTGCACCAACGAACGTACATGATGATGAGGGA</u> <u>CTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACT</u> <u>TGGATCGAATTCTCACTCTCACAAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAAATACGCA</u> <u>GATTGCTTGGCCATCAAACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCAT</u> <u>ATTAAGGTTTCTGGAAAGAAAGAAAGATGTTAAAGAAAGCCAAGGAAATGATCATGT</u> <u>CTGTCTTAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATAC</u> <u>AGAACATTACATGTAATCGGCAAAGGTGGCAACAATATTAAGAAAGTGATGGAA</u> <u>GAAACCGGATGCCATATCCACTTTCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAA</u> <u>AAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCAGT</u> <u>TAGAATTCGGGAGCTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGAGCTACCAATTGCTGGAA</u> <u>TTCTTCAACCGGTTCTGATCCTAATTCCTCTCTATTTCAGCATATATCACAAACGT</u> <u>ACAATATTTAGTATCATTTAAACAGCGTTCCTCGAATGTATGGTGCTACTGTCATA</u> <u>GTACGAGGGTCTCAGAATAACACTAGTGCTGTGAAGGAAGGAAGTCCATGCTGT</u> <u>TAGAACATCTTGCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCCTGTGAGCACACAACCTAGAT</u> <u>ATTGCAGCTCAACATCATCTCTTTATGATGGGTGCAAAATGGGAGCAACATCAAAAC</u> <u>TATCATGCAGAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCACAAA</u> <u>AGAAATCTACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCAA</u> <u>TATCTCATGGGTTGTCTTCTCTTGTGTTGATGTTTGATATGAAGGAAGAAATTGAA</u> <u>GTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATGTCTTCATCAGTAT</u> <u>TAAACCAAAGCCCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTTGAGCGA</u> <u>AATGCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCTCGGACTTGAAAGCAGTG</u> <u>GGGTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGT</u> <u>CCCAGCCTGGATATCTTAGCTTCAGCAGGCCTTGGAAGTCACTGGACTAGGTCTTTT</u> <u>GGGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACCTCACTCTTGAATG</u>
----------------------------------	---

	CTCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCCCC ACATTATGGGCACCCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTCTGCTATA CCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAATAATATTTTGTGTCT GGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCTGGCTTGACTCCTGT TGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAATCTCTGCTGCTTTAA ATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTCATCACTT GGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGT CTGAGCAGACATCTCCCAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGT GAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCCTTCCCATTCTGGGAATGCTGGTGACTTGAAACA GATGATGTGTCCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAACATTTGC AAGGCACGAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTGCTCTCAGACCCTGA ACTGAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGCGC GCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAACTCCGAAAGGGCCACCTTGCTC CACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTA GCCACCAAAGCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGGAGGTCAGAACGCCACAA ATACCTGGAGTGCCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAG TTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCTATAAGCCACAATGACAACCACTTATGAGG GCTCATCCATGTCCCTTTACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGC GAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATAGTGAAT TTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAATCAACGGAACACTA TCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTTCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCT GTAACCTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACTG GGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCGATCTTCAGACATT CCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCA GGAGGAAAAATGCTGCTTGCAATTTCAGAACTAAATAAAAACCGAAGAAAGCTTTT TGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTCTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTA CCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCAGTGGCCGCTGGTAG
FGFR2- CASP7 (3213 пар оснований) (SEQ ID NO: 37)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTC CCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACACATTAGAGCCAGAAGAGC CACCAACCAAAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGACGTGGCTGCGCCAGGGGA GTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAG GATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGC AGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAG GACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCAT CCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAG TAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCT CATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCGGGGGAACC CAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCG CATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTG GTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCA TCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTC CAAGCCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCCGAGGAGACGTAGAGTTTG TCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGA AAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAG GCCGCCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGT AACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATAT CCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATT ACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAAT CGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGAAG CCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGC GGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGTCTCCTCCATGAACCTCCAACACCCCC CTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAG GGGTCTCCGAGTATGAACCTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAA GCTGACACTGGGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCG GAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCGTGGCCGTG AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGA TGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAATCTTCTTGAGC CTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACC TCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACAT TAACCGTGTTCTGAGGAGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACC

	AGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTA GCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTG GACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCG GCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATC AGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGC TCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACCTTTTAAAGCTGCTGAAGGAAGGAC ACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAAGTGTACATGATGATGAGGGA CTGTTGGCATGCAGTGCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACT TGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATT GAAGAGCAGGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAG ACCGGTCCTCGTTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATG CGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAACATGAATTT TGAAAAGCTGGGCAAAATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGATAAAGTGACA GGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCT TCCGAAGCCTGGGTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATG CAAGATCTGCTTAAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCCTGCTTCGC CTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAAGATGGTGTC ACACCAATAAAGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCCTTT TAGAGAAACCCAACTCTTCTTCATTCAAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGAT GGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATACA AGATCCCAGTGGAAGCTGACTTCTCTTCGCTATTCCACGGTTCAGGCTATTACT CGTGGAGGAGCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTG GAGGAGCACGGAAGACCTGGAATCATGCAGATCCTACCAGGGTGAATGACA GAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAG CAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAAGTCTACTTCAGTCAATAG
--	---

Аминокислотные последовательности антитела к PD1

Аминокислотные последовательности для антитела к PD1, представляющего собой цетрелимаб, приведены в таблице 8.

5 **Таблица 8**

HCDR1 (SEQ ID NO:40)	SYAIS
HCDR2 (SEQ ID NO:41)	GIPIFDTANYAQKFQG
HCDR3 (SEQ ID NO:42)	PGLAAAYDTGSLDY
LCDR1 (SEQ ID NO:43)	RASQSVRSYLA
LCDR2 (SEQ ID NO:44)	DASNRAT
LCDR3 (SEQ ID NO:45)	QQRNYWPLT
VH (SEQ ID NO:46)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF DTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSL DYWGQGTLLTVSS
VL (SEQ ID NO:47)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
HC (SEQ ID NO:48)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF DTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSL DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG OPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSLGK

LC (SEQ ID NO:49)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
----------------------	--

ПРИМЕРЫ

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

5 ПРИМЕР 1. Многоцентровое открытое исследование фазы 1b/2, когорты эрдафитиниба с цетрелимабом (NCT03473743)

Ниже описан неограничивающий пример многоцентрового открытого исследования фазы 1b/2 с повышением дозы для оценки эрдафитиниба с цетрелимабом.

Цель

10 Первичная цель исследования представляет собой оценку безопасности, определение характеристик РК и идентификацию рекомендованной дозы (RP2D) и графика введения эрдафитиниба в комбинации с цетрелимабом для фазы 2.

Способы

Обзор исследования

15 Субъекты с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком с выбранными изменениями генов FGFR с любым числом предшествующих линий системной терапии являются пригодными для включения в данную часть исследования. Субъекты должны иметь выбранные изменения генов FGFR в опухоли или крови. Возраст субъектов должен составлять 18 лет или старше, и субъекты
20 должны характеризоваться показателем функционального статуса (PS) по шкале ECOG, составляющим 0-2

В исследовании фазы 1b изучали три уровня доз (DL1, DL2 или DL2A) эрдафитиниба (как определено на **фиг. 1**), в то время как доза CET для внутривенного (IV) введения являлась фиксированной на уровне 240 мг один раз в две недели. В
25 случае DL1, DL2 и DL2A одновременное ежедневное введение доз эрдафитиниба для перорального введения с фиксированной IV дозой CET начинали в день 1 цикла 1 (C1D1) (240 мг IV один раз в 2 недели). Период оценки дозолимитирующей токсичности (DLT) составляет 1 цикл (4 недели). Начальная доза представляла собой DL1 (6 мг эрдафитиниба + 240 мг CET). Повышение дозы разрешали, если ни у кого из
30 пациентов в когорте дозы не наблюдали DLT, и продолжали до идентификации RP2D.

Альтернативные схемы введения доз (DL1B и DL2B) изучают в настоящее время. Не ограничиваясь какой-либо теорией, высказано предположение, что последовательное введение (начиная с ингибитора FGFR, представляющего собой эрдафитиниб, в течение 1 цикла, составляющего 4 недели [28 дней], до первого введения антитела к PD-1, представляющего собой цетрелимаб) может снижать потенциальные виды токсичности или приводить к увеличению клинического благоприятного эффекта по сравнению с одновременным введением. Схема для участников с альтернативным уровнем дозы начинается с 4-недельного вводного периода эрдафитиниба с последующим одновременным введением эрдафитиниба и цетрелимаба. Участники с уровнем дозы 1B (DL1B) будут получать эрдафитиниб (6 мг) и 240 мг цетрелимаба внутривенно в день 1 и день 15 4-недельного цикла. Участники с уровнем дозы 2B (DL2B) будут получать эрдафитиниб (8 мг с повышением дозы до 9 мг после RP2D) и 240 мг цетрелимаба внутривенно в день 1 и день 15 4-недельного цикла. Во время цикла 5 схема введения доз для цетрелимаба для всех участников с альтернативным уровнем дозы меняется на 480 мг один раз в 4 недели. Для участников с альтернативным уровнем дозы период DLT будет составлять 2 цикла (8 недель). У данных участников с альтернативным уровнем дозы введение цетрелимаба начинают в день 1 цикла 2 (C2D1), в то время как доза и схема введения эрдафитиниба не меняются.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

- Взрослые пациенты с mUC в возрасте 18 лет или старше с конкретными изменениями FGFR (FGFRa) (см. таблицу 9) на основании оценки ткани опухоли и крови; показатель функционального статуса по шкале ECOG, равный 2 или меньше, и пациенты, у которых наблюдали прогрессирование во время или после одной или нескольких предшествующих линий системной терапии.

Критерии исключения

- Предшествующее лечение ингибитором FGFR или PD-1/PD(L)-1
- Надлежащая функция костного мозга, печени и почек (CrC выше или равен 40 мл/мин);
- Неконтролируемое заболевание сердечно-сосудистой системы, симптоматические метастазы в головном мозге, активное аутоиммунное

заболевание, информация о наличии гепатита В или С или информация о наличии HIV;

- Химиотерапия в пределах 3 недель от дня 1 цикла 1 (C1D1).

5 **Таблица 9. Молекулярные критерии пригодности на основании следующих изменений FGFR**

1 из следующих слияний:		ИЛИ	1 из следующих мутаций гена <i>FGFR3</i> :	
FGFR2-BICC1	FGFR2-CASP7		R248C	S249C
FGFR3-TACC3	FGFR3-BAIAP2L1		G370C	Y373C

Критерии эффективности

10 Критерии эффективности представляли собой показатели частоты развития DLT; безопасность (нежелательные явления (АЕ) отслеживали на протяжении исследования) и фармакокинетические (РК) параметры и показатели системного воздействия эрдафитиниба.

Оценки

15 Безопасность непрерывно оценивалась исследователем в соответствии с NCI CTCAE версии 4.03 и на основании медицинской проверки отчетов об АЕ и результатов измерения показателей жизненно важных функций, физикальных обследований, клинических лабораторных тестов, офтальмологических обследований и других оценок безопасности. Пациентов оценивали в отношении эффективности с применением рентгенографической визуализации, проводимой во время скрининга, 20 один раз в 6 недель в течение первых 12 месяцев, затем один раз в 12 недель до прогрессирования заболевания. Ответы опухоли оценивались исследователями в соответствии с критериями RECIST версии 1.1.

Дозолимитирующая токсичность

25 DLT определяли на основании АЕ, связанных с лекарственным средством. Период оценки DLT составляет 1 полный цикл (4 недели) эрдафитиниба и цетрелимаба. Пациенты подлежали оценке, если они получали более чем 75% любого из исследуемых лекарственных средств в течение периода оценки DLT. Пациентов, получавших <75% каждой назначенной дозы вследствие причин, отличных от видов токсичности, заменяли новым пациентом. Только виды токсичности, которые 30 наблюдали во время периода оценки DLT, считали DLT для принятия решений

относительно повышения дозы, однако виды токсичности, которые наблюдали во время всего периода лечения, учитывали при принятии решений относительно RP2D.

Фармакокинетика (ПК)

ПК эрдафитиниба и цетрелимаба в комбинации оценивали в разных временных точках после введения каждого соединения. Образцы плазмы крови до и после введения дозы (C1D1 [до и после введения дозы], C1D15 [до и после введения дозы], C2D1 [до введения дозы], C3D1 [до введения дозы]) собирали для эрдафитиниба. Образцы сыворотки крови также анализировали в отношении концентраций цетрелимаба за 24 часа до инфузии и по завершении инфузии в C1D1 и C1D15.

Статистическая оценка

Способом модифицированного интервала вероятности токсичности (mTPI)-2 руководствовались при повышении дозы и рекомендациях в отношении RP2D. В способе mTPI-2 теоретическая основа принятия решения связывает решения по подбору дозы, представляющие собой "сохранение прежнего уровня", "снижение" и "повышение", с интервалом эквивалентности, интервалом(-и) превышения дозы и интервалом(-и) снижения дозы соответственно.

Результаты

Пациенты

На момент окончания сбора данных в исследование с повышением дозы (фаза 1b) были включены 22 пациента. Исходные характеристики заболевания и демографические характеристики приведены в таблице 10.

Таблица 10. Исходные характеристики заболевания и демографические характеристики					
n (%)	ERDA 6 мг + CET 240 мг (n = 4)	ERDA 8 мг без повышения дозы + CET 240 мг (n = 3)	ERDA 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг в C2D1 (n = 3)	ERDA 8 мг с повышением м дозы + CET 240 мг (n = 12)	Всего (N=22)
Воздействие лечения, месяцы, медианное значение (диапазон)	5,3 (3-7)	8,3 (0-9)	5,1 (5-5)	5,5 (0-9)	5,5 (0-9)
Возраст, годы, медианное значение (диапазон)	74 (64-79)	68 (57-75)	58 (51-65)	67 (31-73)	67 (31-79)
Пол, n (%)					
Мужской	4 (100)	2 (67)	3 (100)	7 (58)	16 (73)
Женский	0	1 (33)	0	5 (42)	6 (27)
ECOG, n (%)					
0	2 (50)	1 (33)	3 (100)	8 (67)	14 (64)
1	2 (50)	2 (67)	0	4 (33)	8 (36)

Наличие висцеральных метастазов ^a	2 (50)	3 (100)	2 (67)	5 (2)	12 (55)
Число предшествующих линий терапии ^b					
0	0	0	0	1 (8)	1 (5)
1	4 (100)	2 (67)	3 (100)	7 (58)	16 (73)
2	0	1 (33)	0	4 (33)	5 (23)
Первичная локализация опухоли					
Нижние мочевыводящие пути	3 (75)	3 (100)	2 (67)	6 (50)	14 (64)
Верхние мочевыводящие пути	1 (25)	0	1 (33)	6 (50)	8 (36)
Положительный статус относительно PD-L1 ^c					
Да	0	0	0	4 (33)	4 (18)
Нет	1 (25)	1 (33)	0	2 (17)	4 (18)
Данные отсутствуют	3 (75)	2 (67)	3 (100)	6 (50)	14 (64)
Любое изменение FGFR ^d	4 (100)		1 (33)	10 (83)	17 (77)
Мутации (за исключением слияний)*, n (%)	3 (75)	2 (67)	1 (33)	9 (75)	15 (68)
Слияния (за исключением мутаций)*, n (%)	1 (25)	0	0	1 (8)	2 (9)

Значения представлены как n (%), если не указано иное.

^a Легкое, печень, кость.

^b В фазе 2 предшествующие линии предназначались для нео/адьювантной терапии. Уровень экспрессии cPD-L1 оценивали посредством иммуногистохимического исследования в ткани опухоли, полученной при скрининге (положительный статус относительно PD-L1, если число баллов доли опухоли $\geq 1\%$).

^c На основании результатов тестирования ткани в центральной лаборатории на момент данного анализа статус относительно наличия изменения FGFR не был доступен для 3 пациентов; 2 пациента были включены с применением результатов локального тестирования и тестирования с использованием крови соответственно, однако они не характеризовались изменениями FGFR согласно результатам тестирования ткани в центральной лаборатории.

DLT и безопасность

RP2D была установлена в виде 8 мг с повышением дозы + 240 мг CET (DL2). На момент окончания сбора данных 13 из 22 пациентов находились на активном лечении; все 4 пациента, получавшие лечение с помощью DL1, прекратили участие в исследовании. Общие (среди всех когорт доз) АЕ, наблюдавшиеся в ходе лечения (TEAE), и АЕ, связанные с лечением (TRAE), были зарегистрированы у большинства пациентов (91% для каждой категории; таблица 11)

Таблица 11

	Erda 6 мг + CET 240 мг (n = 4)	Erda 8 мг без повышения дозы + CET 240 мг (n = 3)	Erda 8 мг с повыше- нием дозы + CET 240 мг в C2D1 (n = 3)	Erda 8 мг с повыше- нием дозы + CET 240 мг (n = 12)	Всего (N=22)
Пациенты с АЕ, n (%)					
Любые ТЕАЕ	4 (100)	3 (100)	2 (67)	11 (92)	20 (91)
Любые ТРАЕ ^a	4 (100)	3 (100)	2 (67)	11 (92)	20 (91)
ТЕА 3-4 степени	3 (75)	2 (67)	1 (33)	5 (42)	11 (50)
ТРАЕ 3-4 степени ^a	1 (25)	2 (67)	1 (33)	5 (42)	9 (41)
Серьезные ТЕА	3 (75)	0	0	4 (33)	7 (32)
Серьезные ТРАЕ ^a	0	0	0	3 (25)	3 (14)
ТРАЕ, ведущие к прекращению участия в исследовании	0	1 (33)	0	3 (25)	4 (18)
Наиболее часто встречающееся ТРАЕ 3-4 степени, т. е. стоматит ^b	1 (25)	0	0	2 (17)	3 (14)
ТЕАЕ, представляющее особый интерес, т. е. CSR ^b	0	1 (33)	0	2 (17)	3 (14)

^aАЕ категоризировали как связанное с лечением, если оно оценивалось исследователем как возможно, вероятно или наиболее вероятно связанное с исследуемым средством.

^bАЕ кодировали с применением MedDRA версии 22.1
CSR означает "центральная серозная ретинопатия".

ТРАЕ 3-4 степени наблюдали у 41% пациентов в целом и у 42% пациентов, получавших RP2D (таблица 11). Наблюдали только 1 (25%) ТЕАЕ 4 степени.

Таблица 12. Наиболее часто встречающиеся ТЕАЕ (наблюдавшиеся у >20% пациентов в целом)

	Erda 6 мг + CET 240 мг (n = 4)	Erda 8 мг без повышения дозы + CET 240 мг (n = 3)	Erda 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг в C2D1 (n = 3)	Erda 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг (n = 12)	Всего (N=22)
Пациенты с ТЕА, n (%)					
Стоматит	3 (75)	3 (100)	1 (33)	9 (75)	16 (73)
Диарея	1 (25)	1 (33)	1 (33)	9 (75)	12 (55)
Сухость во рту	2 (50)	2 (67)	1 (33)	7 (58)	12 (55)
Гиперфосфатемия	1 (25)	2 (67)	0	7 (58)	10 (46)
Дисгевзия	2 (50)	2 (67)	0	4 (33)	8 (36)
Сухость кожи	1 (25)	2 (67)	0	4 (33)	7 (32)
Алопеция	0	2 (67)	0	4 (33)	6 (27)
Астения	0	1 (33)	0	7 (58)	8 (36)
Снижение аппетита	2 (50)	0	0	5 (33)	6 (27)
Синдром ладонно- подошвенной эритродизестезии	0	2 (67)	1 (33)	2 (17)	5 (23)
Лихорадка	2 (50)	0	0	3 (25)	5 (23)
Зуд	1 (25)	1 (33)	0	3 (25)	5 (23)
Онихолизис	0	1 (33)	1 (33)	3 (25)	5 (23)

Сокращения: CET = цетрелимаб, ERDA = эрдафитиниб; Upt = повышение дозы

В целом, серьезные TRAE наблюдали у 3 пациентов (таблица 11): пневмония и диарея у 1, серозная отслойка сетчатки у 1 и герпетический кератит у 1 пациента.

В целом, стоматит являлся наиболее часто встречающимся TEAE, его наблюдали у 73% пациентов; связанный с лечением стоматит 3 степени наблюдали у 14% пациентов в целом и у 17% пациентов, получавших RP2D (таблицы 12 и 13). Сводные данные по наиболее часто встречающимся TEA (наблюдавшимся у >20% пациентов в целом) приведены в таблице 12.

Два пациента умерли вследствие TEAE: 1 пациент — вследствие непроходимости толстого кишечника, и 1 пациент — вследствие инфекции мочевыводящих путей (оба в когорте DL1). В целом, у 3 пациентов наблюдали явления центральной серозной ретинопатии (CSR) (известный классовый эффект ингибиторов FGFR) (таблица 11); у 1 пациента наблюдали явление CSR 3 степени и у 2 пациентов наблюдали явления CSR 2 степени; все явления улучшались до 1 степени или разрешались. TRAE 4/5 степени не наблюдали.

В таблице 13 приведены наиболее часто встречающиеся TRAE (нежелательные явления, связанные с лечением) ≥ 3 степени.

Таблица 13. TRAE ≥ 3 степени^a

Пациенты с TRAE, n (%)	ERDA 6 мг + CET 240 мг (n=4)	ERDA 8 мг без повышения дозы + CET 240 мг (n=3)	ERDA 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг в C2D1 (n=3)	ERDA 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг (n=12)	Всего (n=22)
Стоматит	1 (25)	0	0	2 (17)	3 (14)
Изменение цвета ногтей	0	0	1 (33)	0	1 (5)
Дистрофия ногтей	0	1 (33)	0	0	1 (5)
Онихолизис	0	1 (33)	0	0	1 (5)
Гипотиреоз	0	0	0	1 (8)	1 (5)
Серьезная отслойка сетчатки	0	0	0	1 (8)	1 (5)
Аутоиммунный гепатит	0	0	0	1 (8)	1 (5)
Пневмония	0	0	0	1 (8)	1 (5)
Повышение GGT	0	0	0	1 (8)	1 (5)
Гиперфосфатемия	0	1 (33)	0	0	1 (5)

^aTRAE 4 или 5 степени не были зарегистрированы. GGT означает "гамма-глутамилтрансфераза".

Эффективность

У всех пациентов, подлежащих оценке ответа (n = 21), подтвержденная ORR составляла 52%; подтвержденная ORR у 11 подлежащих оценке пациентов, получавших лечение с применением RP2D, составляла 55% (таблица 14, фиг. 2 и фиг. 3). Частота контроля заболевания, которая включала неподтвержденные полные

ответы (CR) и частичные ответы (PR), а также стабилизацию заболевания (SD), составляла 91% в целом и 100% у получавших RP2D.

Таблица 14. Сводные данные по наилучшему общему ответу для выборки, подлежащей оценке ответа^a

Пациенты с наличием ответа, n (%)	ERDA 6 мг + CET 240 мг (n=4)	ERDA 8 мг без повышения дозы + CET 240 мг (n=3)		ERDA 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг в C2D1 (n=3)	ERDA 8 мг с повышением дозы + CET 240 мг (n=11)	Всего (n=21)
ORR ^b	2 (50)	2 (67)		1 (33)	6 (55)	11 (52)
Частота контроля заболевания ^c	4 (100)	2 (67)		2 (67)	11 (100)	19 (91)
Наилучший общий ответ						
PR	2 (50)	2 (67)		1 (33)	6 (55)	11 (52)
(подтвержденный)						
uPR	0	0		0	2 (18)	2 (10)
SD	2 (50)	0		1 (33)	3 (27)	6 (29)
PD	0	1 (33)		0	0	1 (5)
Не поддается оценке	0	0		1 (33)	0	1 (5)

^aВключает всех пациентов в выборке для анализа безопасности, которые подвергались надлежащей оценке заболевания на исходном уровне и ≥ 1 надлежащей оценке заболевания после лечения, у которых наблюдали клинические признаки или симптомы прогрессирования заболевания или которые умерли до первой оценки заболевания после лечения; 1 пациент не подлежал оценке ответа, поскольку у него отсутствовало поддающееся измерению заболевание на исходном уровне, и, таким образом, данный пациент был исключен из анализа на наличие ответа.

^bВключает только подтвержденные ответы (CR+PR).

^cCR+PR+uCR+uPR+SD.

CI, доверительный интервал; PD, прогрессирование заболевания; uCR, неподтвержденный CR; uPR, неподтвержденный PR.

5

Максимальное процентное снижение суммы диаметров целевых новообразований по сравнению с исходным уровнем представлено на **фиг. 2**. На **фиг. 3** приведены данные, показывающие изменение показателя уменьшения опухоли (целевых новообразований) в процентах с течением времени по сравнению с исходным уровнем.

10

Выводы

Эрдафитиниб с цетрелимабом представляют собой активную и переносимую комбинацию у пациентов с mUC и конкретными изменениями FGFR.

15 Рандомизированную часть фазы 2 данного исследования проводят в настоящее время и ее продолжают с целью изучения эрдафитиниба с цетрелимабом по сравнению с монотерапией эрдафитинибом в качестве лечения первой линии у пациентов с mUC,

которым не подходит цисплатин. Разрабатывается когорта пациентов, получающих комбинированную схему лечения эрдафитинибом, цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины в фазе 1 исследования NCT03473743, для изучения безопасности.

5

ПРИМЕР 2. Многоцентровое открытое исследование фазы 1b, когорта эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины (цисплатином или карбоплатином) (NCT03473743)

10 Ниже описан неограничивающий пример проводимого в настоящее время многоцентрового открытого исследования фазы 1b с повышением дозы для оценки эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины (цисплатином или карбоплатином).

Цель

15 Первичная цель исследования представляет собой определение характеристик безопасности и переносимости эрдафитиниба в комбинации с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины (цисплатином или карбоплатином), а также идентификацию рекомендованной(-ых) дозы(доз) (RP2D) и графика введения для эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины (цисплатином или карбоплатином) для фазы 2. Вторичная цель исследования
20 представляет собой определение характеристик РК эрдафитиниба в комбинации с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины (цисплатином или карбоплатином) и оценку иммуногенности цетрелимаба.

Конечная точка

25 Первичная конечная точка представляет собой частоту развития и тип дозолимитирующей токсичности (DLT). Вторичные конечные точки представляют собой концентрацию и параметры РК для эрдафитиниба, цетрелимаба и средства химиотерапии на основе платины (цисплатина или карбоплатина) и выявление антител к цетрелимабу и влияния на уровни цетрелимаба в сыворотке крови.

Способы

30 Обзор исследования

Ожидаемое число субъектов, подлежащих лечению в когорте эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины фазы 1b, составляет примерно 40. Три субъекта с генами дикого типа будут включены в группу начального уровня дозы эрдафитиниба с цетрелимабом и цисплатином (50 мг/м²). Если начальная

доза является безопасной, 3 дополнительных субъекта с генами дикого типа и 3 дополнительных субъекта с выбранными изменениями генов FGFR будут включены в группу с повышением дозы цисплатина (60 мг/м^2). Субъекты с генами дикого типа определяются как субъекты без изменения генов FGFR и субъекты с изменениями генов FGFR, отличными от выбранных изменений FGFR (см. таблицу 9). Примерно 10 дополнительных субъектов с выбранными изменениями генов FGFR будут включены для получения MTD эрдафитиниба с цетрелимабом и цисплатином.

Три субъекта с генами дикого типа будут включены в группу начального уровня дозы эрдафитиниба с цетрелимабом и карбоплатином ($\text{AUC } 4 \text{ мг/мл/мин}$). Если начальная доза является безопасной, 3 дополнительных субъекта с генами дикого типа и 3 дополнительных субъекта с выбранными изменениями генов FGFR будут включены в группу с повышением дозы карбоплатина ($\text{AUC } 5 \text{ мг/мл/мин}$). Примерно 10 дополнительных субъектов с выбранными изменениями генов FGFR будут включены для получения MTD эрдафитиниба с цетрелимабом и карбоплатином.

Уровни доз в пределах когорты средства химиотерапии на основе платины представляют собой

Эрдафитиниб + цетрелимаб + цисплатин (DL2C, DL2C1 или DL2C2)

Введение эрдафитиниба, цетрелимаба и цисплатина начинают одновременно в C1D1. Цисплатин будут вводить в течение не более чем 4 циклов. Период оценки DLT составляет 2 цикла (6 недель).

Эрдафитиниб + цетрелимаб + карбоплатин (DL2D или DL2D1)

Введение эрдафитиниба, цетрелимаба и карбоплатина начинают одновременно в C1D1. Карбоплатин будут вводить в течение не более чем 4 циклов. Период оценки DLT составляет 2 цикла (6 недель).

Дозолимитирующая токсичность

DLT будут определять на основании АЕ, связанных с лекарственным средством. Период оценки DLT составляет 1 полный цикл (4 недели) эрдафитиниба и цетрелимаба. Пациенты подлежат оценке, если они получают более чем 75% любого из исследуемых лекарственных средств в течение периода оценки DLT. Пациентов, получающих <75% каждой назначенной дозы вследствие причин, отличных от видов токсичности, заменяют новым пациентом. Будут учитываться все доступные данные по безопасности, полученные от субъектов.

Доза и введение

Эрдафитиниб (8 мг) будут вводить один раз в день в примерно одно и то же время дня с пищей или без пищи. Внутривенные инфузии цетрелимаба и средства химиотерапии на основе платины будут осуществлять в день 1 3-недельного цикла.

5 Сначала будут вводить пероральную дозу эрдафитиниба, за ней будут вводить цетрелимаб и затем — средство химиотерапии на основе платины. Средство химиотерапии на основе платины будут вводить в течение не более чем 4 циклов. Если введение средства химиотерапии на основе платины прекращается, субъект может продолжать получение эрдафитиниба и цетрелимаба.

10 В таблице 15 приведен обзор уровней доз (где Q3W относится к одному разу в три недели и AUC относится к площади под кривой концентрации).

Таблица 15. Введение эрдафитиниба, цетрелимаба и средства химиотерапии на основе платины; уровни доз

Фаза	Уровень дозы ^{а, е}	Цисплатин или карбоплатин (инфузия IV) ^{с, d}	Эрдафитиниб (пероральное введение) ^с	Цетрелимаб (IV инфузия) ^{б, с}
1b	DL2C	Цисплатин 50 мг/м ² Q3W	8 мг (без повышения дозы) один раз в день	360 мг Q3W
1b	DL2C1	Цисплатин 60 мг/м ² Q3W		
1b	DL2D	Карбоплатин AUC 4 мг/мл/мин Q3W (не превышает 600 мг)		
1b	DL2D1	Карбоплатин AUC 5 мг/мл/мин Q3W (не превышает 750 мг)		

15 ^а Могут изучаться дополнительные графики введения доз, если они рекомендованы и одобрены спонсором.

^б График введения доз цетрелимаба может корректироваться, если это рекомендовано и одобрено спонсором.

20 ^с В дни, в которые будут вводиться все исследуемые лекарственные средства, последовательность введения будет представлять собой сначала эрдафитиниб, за которым следует цетрелимаб, и затем средство химиотерапии на основе платины

^д Введение эрдафитиниба с цетрелимабом может продолжаться один раз в 3 недели через не более чем 4 цикла введения средства химиотерапии на основе платины.

^е Должен отвечать критериям повышения дозы

25 Начальная доза составляет 8 мг эрдафитиниба (без повышения дозы); 360 мг цетрелимаба Q3W и либо 50 мг/м² Q3W для цисплатина (DL2C), либо AUC 4 мг/мл/мин Q3W для карбоплатина (DL2D).

На основании правил, приведенных ниже, повышение дозы для цисплатина представляет собой переход от DL2C к DL2C1. На основании правил, приведенных ниже, повышение дозы для карбоплатина представляет собой переход от DL2D к DL2D1.

- 5 Для повышения дозы применяют приведенные ниже правила.
- По меньшей мере 3 субъекта могут получать дозы на каждом уровне доз, который будут изучать.
 - Стратегию отсроченного включения будет применять для первых 3 субъектов на уровне доз. Между первыми дозами субъекта будет требоваться минимальный интервал, составляющий 24 часа.
- 10
- По меньшей мере 3 субъектам на каждом уровне дозы требуется пройти период оценки DLT или прекратить участие по причине DLT перед определением дозы и графика для следующей когорты дозы.
 - Будет проводиться оценка всех доступных данных, включая без ограничения данные по PK, PD, безопасности и предварительные данные по противоопухолевой активности, и будет принято решение о повышении дозы, сохранении настоящей дозы или снижении уровня дозы на основании руководства по определению модифицированного интервала вероятности токсичности (mTPI-2).
- 15
- Повышение дозы может продолжаться до идентификации RP2D.
 - Идентификация RP2D будет основана на совокупности данных от всех тестируемых когорт доз.
 - Определение необходимости модифицировать или завершать применение уровней доз, включать дополнительные уровни доз, изменять дозы или
- 20
- схемы для какого-либо из лекарственных средств, модифицировать проведение исследования и выбор схемы RP2D для фазы 2 основывается на новых данных.
 - Повышение дозы в пределах субъекта не допускается, и субъекты в фазе 1b с уровнями доз эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины не будут включены в фазу 2.
- 25
- 30

Популяция субъектов

Взрослые субъекты в возрасте 18 лет и старше с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком, которые отвечают молекулярным

критериям пригодности и критериям пригодности для полного исследования, являются пригодными для включения в исследование. Оценки при скрининге будут выполнять, как указано для когорты эрдафитиниба с цетрелимабом фазы 1b. Оценку молекулярной пригодности можно проводить за ≥ 28 дней до введения исследуемых лекарственных средств.

Критерии включения и исключения

Критерии включения

- Возраст ≥ 18 лет;
- Гистологическая демонстрация переходноклеточной карциномы уротелия. Варианты гистологической картины уротелиальной карциномы, такие как железистая или сквамозная дифференцировка, или развитие более агрессивных фенотипов, таких как саркоматоидное или микропапиллярное изменение, являются приемлемыми;
- Метастатический или местнораспространенный уротелиальный рак (заболевание в IV стадии согласно Руководству по стадированию AJCC)
- Примерно 6 субъектов будут являться субъектами с генами дикого типа. Субъекты с генами дикого типа определяют как субъектов без изменения генов FGFR и субъектов с изменениями генов FGFR, отличными от выбранных изменений FGFR, описанных в таблице 9. Все другие субъекты должны характеризоваться по меньшей мере одним выбранным изменением FGFR, определенным в таблице 9;
- Субъект должен иметь заболевание, поддающееся измерению с помощью радиологической визуализации согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST, версия 1.1) на исходном уровне;
- Отсутствие предшествующей системной терапии для метастатического заболевания. Примечание. Субъекты, которые получали неоадьювантную или адьювантную химиотерапию и демонстрировали прогрессирование заболевания, в пределах 12 месяцев от последней дозы считаются получавшими системную химиотерапию в условиях метастатического заболевания;
- Функция почек для субъектов должна характеризоваться клиренсом креатинина (CrCl) > 50 мл/мин, рассчитанным по уравнению Кокрофта-Голта;

- ECOG 0-1 для цисплатина и ECOG 0-2 для карбоплатина;
- Надлежащая функция органов при скрининге;
- Перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства женщины детородного возраста и фертильные мужчины, которые ведут активную половую жизнь, должны дать согласие на применение высокоэффективного способа контрацепции (неэффективность <1% в год) во время исследования и в течение 6 месяцев после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства;
- Женщины детородного возраста должны иметь отрицательный тест на беременность при скрининге в пределах ≤ 7 дней от C1D1 (первая доза исследуемого лекарственного средства) с применением высокочувствительного теста на беременность (человеческий β -хорионический гонадотропин в сыворотке крови [β -hCG]);

Критерии исключения

- Лечение любым другим исследуемым средством или участие в другом клиническом исследовании с терапевтическим намерением в пределах 30 дней до C1D1, а также субъекты, которые получали следующие формы нитрозомочевины и митомицин C в пределах 6 недель;
 - Предшествующая неоадьювантная/адьювантная химиотерапия допускается, если последнюю дозу вводили за >12 месяцев до прогрессирования рецидивирующего заболевания и не приводила к токсичности, связанной с лекарственным средством, ведущей к прекращению лечения;
 - Предшествующая терапия антителами к PD-1, PD-L1 или PD-L2.
- Предшествующая неоадьювантная/адьювантная терапия ингибитором контрольной точки допускается, если последнюю дозу вводили за >12 месяцев до прогрессирования рецидивирующего заболевания и не приводила к токсичности, связанной с лекарственным средством, ведущей к прекращению лечения; PD-1 для мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря также допускается;
- Активные злокачественные новообразования, требующие сопутствующей терапии, отличные от уротелиального рака;
 - Симптоматические метастазы в центральной нервной системе;

- Предшествующее лечение ингибитором FGFR;
 - Лучевая терапия за ≤ 30 дней до планируемого C1D1;
 - Неконтролируемое заболевание сердечно-сосудистой системы в анамнезе, включающее нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков, пируэтную желудочковую тахикардию, остановку сердца или известную застойную сердечную недостаточность III-V класса в пределах предыдущих 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку в пределах предыдущих 3 месяцев;
 - Известный серопозитивный статус в отношении вируса иммунодефицита человека или синдром приобретенного иммунодефицита;
 - Любое из следующего:
 - Наличие подтвержденной серьезной активной вирусной, бактериальной или неконтролируемой системной грибковой инфекции.
 - Активное аутоиммунное заболевание или задокументированное аутоиммунное заболевание в анамнезе, которое требует применения стероидов или иммуносупрессивных средств.
- Примечание. Субъекты с витилиго или разрешившейся детской формой астмы/атопией будут являться исключением из данного правила.
- Токсические эффекты 3 степени или выше от предшествующего лечения средством иммунотерапии.
 - Психиатрические состояния (например, злоупотребление алкоголем или наркотиками), деменция или изменение психического состояния.
 - Любая другая проблема, которая будет ограничивать способность субъекта получать или переносить запланированное лечение в исследовательском центре, понимать информированное согласие, или любое состояние, для которого, по мнению исследователя, участие не будет отвечать интересам субъекта (например, поставит под угрозу благополучие), или которое может мешать, ограничивать или искажать оценку, указанную в протоколе.

- Легочная недостаточность, требующая дополнительного применения кислорода для поддержания надлежащей оксигенации.
- Активный или хронический гепатит В или гепатит С, как определено на основании положительного результата в отношении поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), антитела к ядерному антигену гепатита В или антитела к гепатиту С (анти-HCV) при скрининге. Если результат положительный, требуется дополнительное тестирование количественных уровней для исключения активной инфекции (см. приложение 2).
- Отсутствие восстановления после обратимой токсичности предшествующей противораковой терапии (за исключением видов токсичности, которые считаются исследователем клинически незначительными, таких как алопеция, изменение цвета кожи или потеря слуха или нейропатия 1 степени).
- Нарушение способности к заживлению ран, определяемое как наличие кожных/декубитальных язв, хронических язв нижних конечностей, известных язв желудка или незаживших порезов;
- Аллергии, гиперчувствительность или непереносимость средств терапии на основе белка или наличие в анамнезе любой значительной аллергии на лекарственное средство (такой как анафилаксия, гепатотоксичность или иммуноопосредованная тромбоцитопения или анемия) или на вспомогательные вещества эрдафитиниба или цетрелимаба (см. перечень вспомогательных веществ в брошюре исследователя);
- Существующая центральная серозная ретинопатия (CSR) или отслойка пигментного эпителия сетчатки (RPED) любой степени;
- Применение иммуносупрессивных средств, в том числе без ограничения системных кортикостероидов в дозах, превышающих 10 мг/день преднизона или его эквивалента, метотрексата, циклоспорина, азатиоприна и блокаторов фактора некроза опухоли- α (TNF- α), в пределах 2 недель до запланированного введения первой дозы исследуемого лекарственного средства;
- Вакцинация живой аттенуированной вакциной в пределах 28 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение

3 месяцев после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства. Разрешается ежегодное применение инактивированной вакцины против вируса гриппа;

- 5 • Беременные или кормящие грудью женщины, или женщины, планирующие забеременеть, будучи включенными в данное исследование или в пределах 6 месяцев после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства;
- 10 • Мужчины, планирующие зачатие ребенка, будучи включенными в данное исследование или в пределах 6 месяцев после получения последней дозы исследуемого лекарственного средства;
- 15 • Крупная хирургическая операция в пределах 4 недель от включения в исследование или ненадлежащая степень восстановления от токсичности и/или осложнений вмешательства перед началом терапии;
- Известная чувствительность к любому компоненту цисплатина или карбоплатина.

Оценка

Безопасность эрдафитиниба с цетрелимабом и средством химиотерапии на основе платины будет оцениваться на основании медицинской проверки параметров безопасности, включающих без ограничения АЕ, показатели жизненно важных функций, результаты физикального обследования, PS по шкале ECOG, результаты лабораторных тестов и электрокардиограммы. Аномалии роговицы или сетчатки для субъектов, получающих эрдафитиниб, будут считаться АЕ, представляющими особый интерес. О данных случаях следует сообщать как об АЕ или серьезных АЕ, если степень тяжести представляет собой 3 степень или выше, и для них требуется усовершенствованная система сообщения и сбора данных. Образцы крови будут собирать для оценки фармакокинетики (РК) эрдафитиниба, средства химиотерапии на основе платины (цисплатина или карбоплатина) в плазме крови, а также РК в сыворотке крови и иммуногенности цетрелимаба. Образцы крови и опухоли будут также оцениваться в отношении биомаркеров, которые могут коррелировать с ответом или устойчивости к эрдафитинибу по отдельности или в комбинации с цетрелимабом. Оценка ответа будет осуществляться согласно RECIST версии 1.1.

ПРИМЕР 3. Фаза 2 (расширение дозы) (NCT03473743)

Ниже описан неограничивающий пример проводимого в настоящее время исследования фазы 2 с расширением дозы.

Цель

5 Первичная цель представляет собой оценку безопасности и клинической активности эрдафитиниба по отдельности и в комбинации с цетрелимабом у субъектов, которым не подходит цисплатин, с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком с выбранными изменениями генов FGFR и отсутствием предшествующей системной терапии для метастатического заболевания. Вторичные
10 цели представляют собой определение характеристик РК эрдафитиниба и цетрелимаба, оценку иммуногенности цетрелимаба, дополнительную оценку безопасности при R2PD эрдафитиниба по отдельности и в комбинации с цетрелимабом и дополнительное определение характеристик клинической активности эрдафитиниба по отдельности и в комбинации с цетрелимабом.

Конечные точки

15 Первичная конечная точка представляет собой частоту общего ответа (ORR) (частичный ответ [PR] или выше) согласно Критериям оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1 посредством оценки исследователем и частоту развития нежелательных явлений (AE). Вторичные конечные точки представляют собой
20 показатели концентрации эрдафитиниба в плазме крови и цетрелимаба в сыворотке крови, выявление антител к цетрелимабу и влияние на уровни цетрелимаба в сыворотке крови, частоту развития AE, серьезные нежелательные явления (SAE) и лабораторные значения, продолжительность ответа (DoR), время до ответа (TTR), выживаемость без прогрессирования (PFS) и OS.

Способы

Обзор исследования

25 Субъекты с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком с выбранными изменениями генов FGFR, не получавшие предшествующей системной терапии для метастатического заболевания и которым не подходит
30 цисплатин, являются пригодными для включения в данную часть исследования. Субъекты должны иметь выбранные изменения генов FGFR в опухоли или крови. Возраст субъектов должен составлять 18 лет или старше, и субъекты должны характеризоваться PS ECOG, составляющим 0-2.

Могут изучаться две группы доз: группа А и группа В.

Субъектов, которые не получали предшествующую системную терапию для метастатического заболевания, будут стратифицировать в зависимости от PS по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) (0-1 по сравнению с 2) и произвольно распределять (в соотношении 1:1) либо в группу лечения эрдафитинибом в качестве монотерапии в начальной пероральной дозе, составляющей 8 мг (группа А), либо в группу комбинированного лечения эрдафитинибом и цетрелимабом (группа В). Для дополнительного определения характеристик безопасности и клинической активности комбинации эрдафитиниба и цетрелимаба (группа В) эрдафитиниб и цетрелимаб будут вводить в дозе, составляющей 8 мг (без повышения дозы) и 240 мг Q2W соответственно в течение циклов 1-4. Во время цикла 5 схему введения доз цетрелимаба меняют с 240 мг Q2W на 480 мг Q4W. Субъектам в когорте исследования фазы 2 с расширением дозы не подходит цисплатин. План исследования фазы 2 с расширением дозы см. на фиг. 1.

Субъекты, которым не подходит цисплатин, определяются как отвечающие по меньшей мере одному из следующих критериев:

- Нарушение функции почек, определенное согласно расчетам по уравнению Кокрофта-Голта (Galsky MD, et al. *Lancetrelimab Oncol.* 2011 Mar;12(3):211-4).
- Периферическая нейропатия 2 степени или выше в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE версии 5.0.)
- Потеря слуха 2 степени или выше в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0.
- Показатель функционального статуса по шкале ECOG, составляющий 2.

Доза и введение

Группа А: эрдафитиниб в качестве монотерапии (8 мг с повышением дозы до 9 мг) будут вводить один раз в день в примерно одно и то же время дня с пищей или без пищи.

Группа В: 8 мг эрдафитиниба будут вводить один раз в день в примерно одно и то же время дня с пищей или без пищи. Цетрелимаб будут вводить в дозах, составляющих 240 мг один раз в 2 недели (циклы 1-4) или 480 мг один раз в 4 недели (начиная с цикла 5). Если оба лекарственных средства вводят в один и тот же день, эрдафитиниб будут вводить перед цетрелимабом.

Все субъекты будут продолжать получение исследуемого лечения до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или пока не будут удовлетворены любые другие критерии для прекращения лечения.

Статистические способы

5 Примерно 90 субъектов будут произвольно распределены в соотношении 1:1 для получения либо эрдафитиниба в качестве монотерапии (группа А), либо комбинированной терапии эрдафитинибом и цетрелимабом (группа В). При наличии примерно 45 субъектов в группе А и предполагаемой истинной ORR, составляющей 45%, исследование разработано таким образом, что полученный 95% доверительный интервал для расчета ORR исключает таковые, равные 30% или меньше. Подобным образом, при предполагаемой истинной ORR, составляющей 55% в группе В, наличие 45 субъектов приводит к 95% доверительному интервалу, который исключает ORR, равному 40% или меньше. Частота объективного ответа будет рассчитана с 95% доверительным интервалом в каждой группе в популяции, получавшей лечение, в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Данные по безопасности будут обобщены с помощью дескриптивных способов.

ПРИМЕР 4. Клиническое исследование: Анализ популяций Т-клеток

Как описано выше, BLC2002 (NCT03473743) представляет собой исследование фазы 1b-2 для оценки безопасности, эффективности, фармакокинетики и фармакодинамики эрдафитиниба с цетрелимабом, моноклональным антителом к PD-1, у субъектов с метастатическим или местнораспространенным уротелиальным раком с выбранными изменениями генов FGFR. Фаза 1b представляет собой часть исследования с повышением дозы, где изучали две когорты введения доз (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 начинают одновременно с дня 1 цикла 1 (C1D1). В альтернативных когортах (DL1B или DL2B) введение эрдафитиниба начинают в C1D1, а введение цетрелимаба начинают на 1 цикл (4 недели) позже, в день 1 цикла 2 (C2D1) (также называемого 28-дневным вводным периодом применения эрдафитиниба). В фазе 2 изучают две группы введения доз: группа лечения эрдафитинибом в качестве монотерапии в начальной пероральной дозе, составляющей 8 мг (группа А), или группа комбинированного лечения эрдафитинибом и цетрелимабом (группа В).

Для фазы 1b кровь для профилирования иммунных клеток собирали в четыре момента времени (C1D1, C1D15, C2D1 и C3D1). Для фазы 2 кровь собирали в шесть моментов времени (C1D1, C1D15, C2D1, C2D15, C3D1 и C3D15). Образцы крови подвергали анализу посредством проточной цитометрии в режиме реального времени.

5 Активацию Т-клеток количественно определяют 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.

10 Были проанализированы лонгитюдные образцы крови из DL2A (когорты E8J: 8 мг эрдафитиниба плюс 240 мг цетрелимаба), DL2B (когорты E8RJ: 28-дневный вводный период применения 8 мг эрдафитиниба плюс 240 мг цетрелимаба) и DL2 (когорты EJ: 8 мг эрдафитиниба с возможными корректировками дозы до 9 мг в зависимости от измеренных в C1D15+ уровней фосфатов плюс 240 мг цетрелимаба) фазы 1b, и образцы крови от группы А и группы В фазы 2.

15 Для фазы 1b в случае когорты E8RJ было выявлено устойчивое увеличение доли CD38+CD3 Т-клеток (**фиг. 4А**) и подгруппы CD38+CD4 Т-клеток (**фиг. 4В**) в популяции лимфоцитов. Примечательно, что доля CD38+CD8 Т-клеток в случае E8RJ резко увеличивалась в C1D15 в ответ на лечение только эрдафитинибом и еще больше увеличивалась в C3D1 при применении цетрелимаба в C2D1 (**фиг. 4С**). Подобные
20 результаты наблюдали в отношении доли CD38+CD3 Т-клеток (**фиг. 5А**), подгруппы CD38+CD4 Т-клеток (**фиг. 5В**) и подгруппы CD38+CD8 Т-клеток (**фиг. 5С**) от общей популяции CD3 Т-клеток, а также в отношении доли CD38+ клеток от общего числа CD4+ (**фиг. 6А**) и CD38+ клеток из общей популяции CD8+ (**фиг. 6В**) Т-клеток. В
25 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
30 введением цетрелимаба может стимулировать и продлевать активацию Т-клеток в периферической крови. C3D15 на фигурах фазы 1b (когорты EJ) не является частью запланированных визитов на основании протокола, датированного до июня 2020 года.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в описанные выше варианты осуществления могут быть внесены изменения без отступления от общей идеи изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными раскрытыми вариантами осуществления, но предусматривает

охват модификаций в рамках сущности и объема настоящего изобретения,
определенных настоящим описанием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения уротелиальной карциномы, включающий введение ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей
5 приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.
10
2. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение средства химиотерапии на основе платины.
3. Способ по п. 1, где уротелиальная карцинома является местнораспространенной
15 или метастатической.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом обеспечивает улучшенную противоопухолевую активность, измеренную по
20 частоте объективного ответа, по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR и антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом.
- 25 5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение ингибитора FGFR в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом не приводит к гематологической токсичности 3 степени или выше.
- 30 6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент получал по меньшей мере один вид системной терапии для лечения уротелиальной карциномы перед введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента.

7. Способ по п. 6, где по меньшей мере один вид системной терапии для лечения уротелиальной карциномы представляет собой химиотерапию платиносодержащими препаратами.
- 5 8. Способ по п. 7, где уротелиальная карцинома прогрессировала в ходе по меньшей мере одной линии химиотерапии платиносодержащими препаратами или после нее.
- 10 9. Способ по п. 8, где химиотерапия платиносодержащими препаратами представляет собой неoadъювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами или адъювантную химиотерапию платиносодержащими препаратами.
- 15 10. Способ по п. 9, где уротелиальная карцинома прогрессировала в пределах 12 месяцев после по меньшей мере одной линии неoadъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами или адъювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами.
- 20 11. Способ по любому из пп. 1-5, где пациент не получал системную терапию для лечения уротелиальной карциномы перед указанным введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента.
- 25 12. Способ по п. 11, где пациенту не подходит цисплатин.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент характеризуется показателем функционального статуса по шкале ECOG, равным 2 или меньше.
- 30 14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляют собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.
15. Способ по п. 14, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.

16. Способ по п. 14, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.
- 5
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий оценку биологического образца от пациента в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR2 и/или генетических изменений FGFR3 перед введением указанного ингибитора FGFR и указанного антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента.
- 10
18. Способ по п. 17, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.
- 15
19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
20. Способ по п. 19, где эрдафитиниб вводят перорально.
- 20
21. Способ по п. 19 или п. 20, где эрдафитиниб вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз.
22. Способ по любому из пп. 19-21, где эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день.
- 25
23. Способ по любому из пп. 19-22, где дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг в день до 9 мг в день после начала лечения.
- 30
24. Способ по п. 23, где дозу эрдафитиниба повышают от 8 мг в день до 9 мг в день после начала лечения, если у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO_4) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл, в частности если у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO_4) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл, через 14-21

день после начала лечения, и введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нарушению со стороны глаз; или (b) введение 8 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нежелательной реакции 2 степени или выше.

- 5 25. Способ по любому из пп. 19-24, где эрдафитиниб вводят в твердой лекарственной форме.
26. Способ по п. 25, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.
- 10 27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели.
28. Способ по любому из пп. 1-26, где указанное антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой цетрелимаб.
- 15 29. Способ по п. 28, где цетрелимаб вводят посредством внутривенной инфузии.
30. Способ по п. 28 или п. 29, где цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг,
- 20 (a) один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в пять недель или один раз в шесть недель;
- 25 (b) один раз в две недели;
- (c) один раз в три недели;
- (d) один раз в четыре недели;
- (e) один раз в пять недель или
- (f) один раз в шесть недель.
31. Способ по п. 30, где цетрелимаб вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели.
- 30 32. Способ по любому из пп. 2-31, где средство химиотерапии на основе платины представляет собой цисплатин.

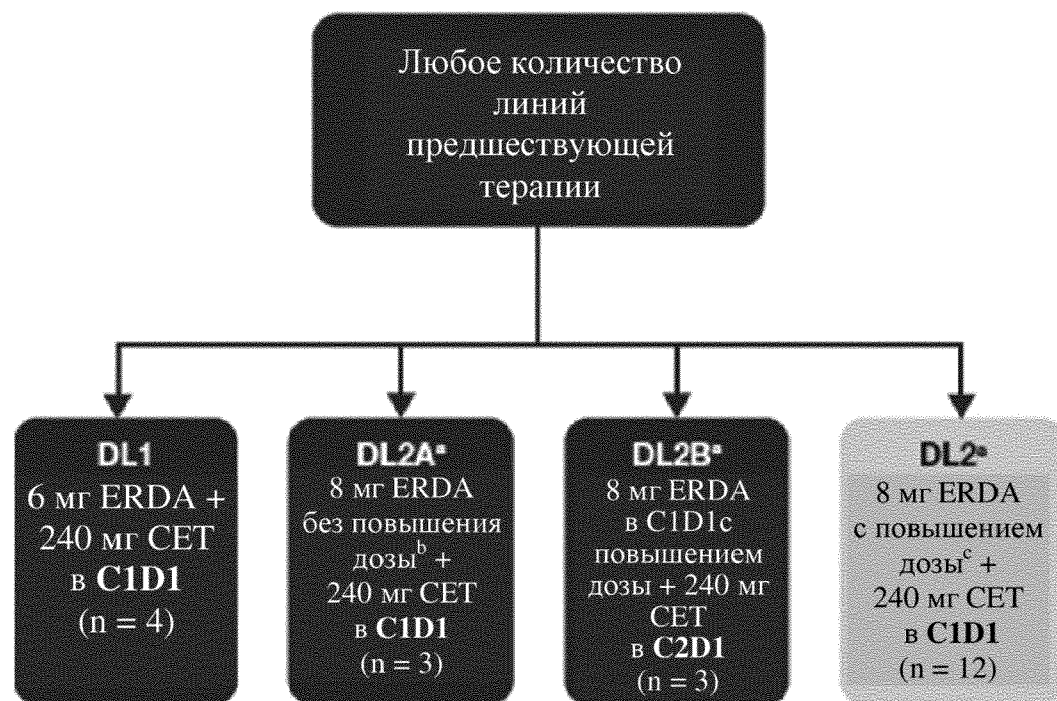
33. Способ по п. 32, где цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 50 мг/м².
- 5 34. Способ по п. 32, где цисплатин вводят в дозе, составляющей приблизительно 60 мг/м².
35. Способ по любому из пп. 2-31, где средство химиотерапии на основе платины представляет собой карбоплатин.
- 10 36. Способ по п. 35, где карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 4 мг/мл/мин.
37. Способ по п. 35, где карбоплатин вводят в дозе, соответствующей AUC приблизительно 5 мг/мл/мин.
- 15 38. Способ лечения уротелиальной карциномы, включающий введение ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, и в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома.
- 20 39. Способ улучшения частоты объективного ответа у пациента, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, по сравнению с пациентом, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который не получал лечение ингибитором FGFR или антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом, при этом указанный способ включает введение ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, пациенту, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.
- 25 30

40. Способ лечения уротелиальной карциномы, включающий
- (a) оценку биологического образца от пациента, у которого диагностирована уротелиальная карцинома, в отношении наличия одного или нескольких изменений генов рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и
- 5 (b) введение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, пациенту, если одно или несколько изменений генов FGFR присутствуют в образце.
- 10 41. Ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR подлежит введению в дозе, составляющей
- 15 приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг.
42. Применение ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной
- 20 карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR подлежит применению в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом в дозе, составляющей приблизительно 240 мг.
- 25 43. Применение антитела к PD1 или его антигенсвязывающего фрагмента в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, для изготовления лекарственного препарата для лечения уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2
- 30 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент подлежат применению в комбинации с ингибитором FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.

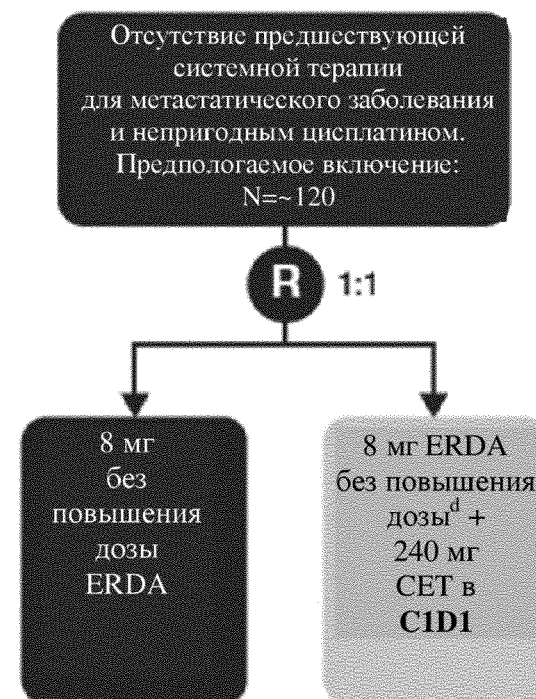
44. Ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в комбинации с антителом к PD1 или его антигенсвязывающим фрагментом для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг.
45. Антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент для применения в комбинации с ингибитором рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в лечении уротелиальной карциномы у пациента, который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент подлежат введению в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, и где ингибитор FGFR подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.
46. Способ или пути применения по любому из пп. 39-45, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в дозе, составляющей приблизительно 240 мг, один раз в две недели.
47. Способ или пути применения по любому из пп. 39-46 для применения в дополнительной комбинации со средством химиотерапии на основе платины.
48. Способ или пути применения по любому из пп. 39-47, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
49. Способ или пути применения по любому из пп. 39-48, где антитело к PD1 или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой цетрелимаб.

Фиг. 1

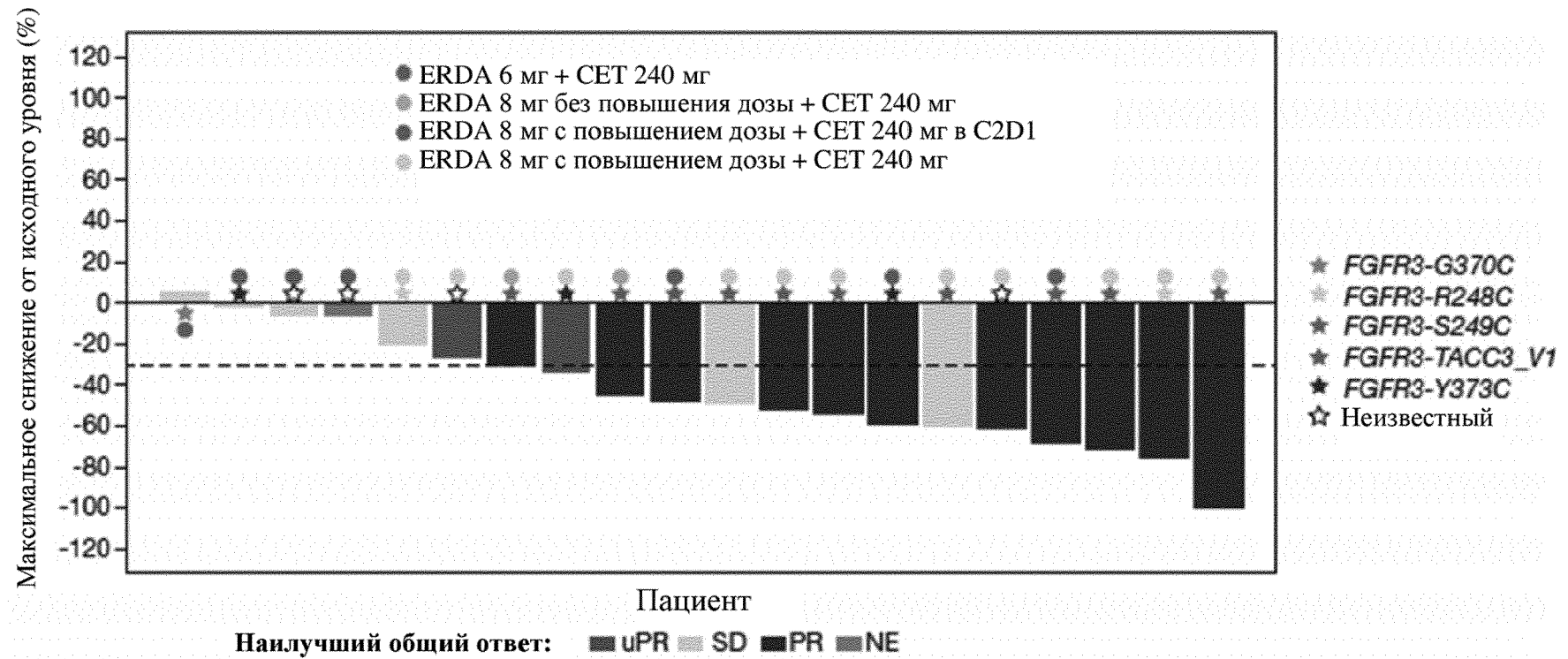
Расширение дозы в фазе 1b и определение RP2D



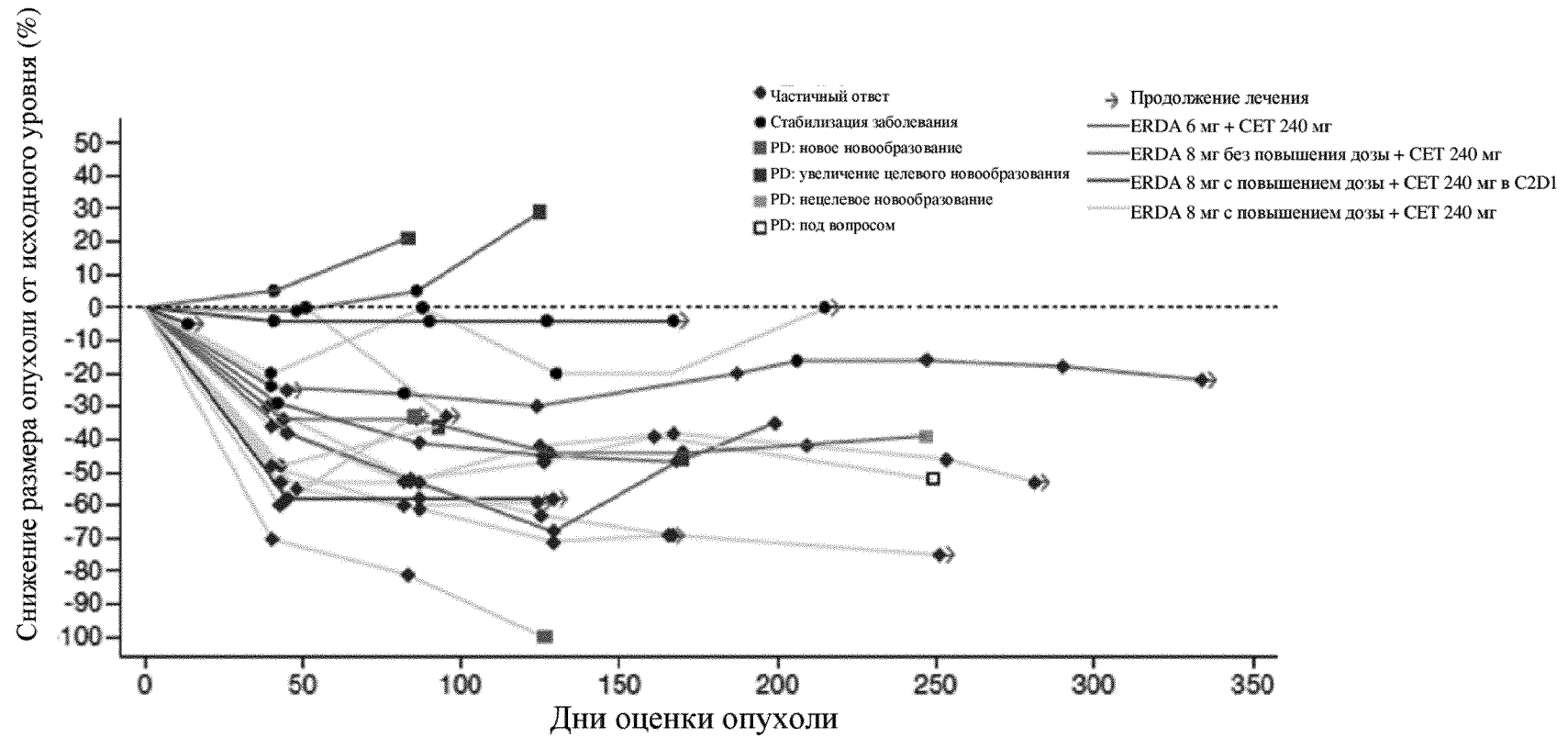
Расширение дозы в фазе 2



Фиг. 2

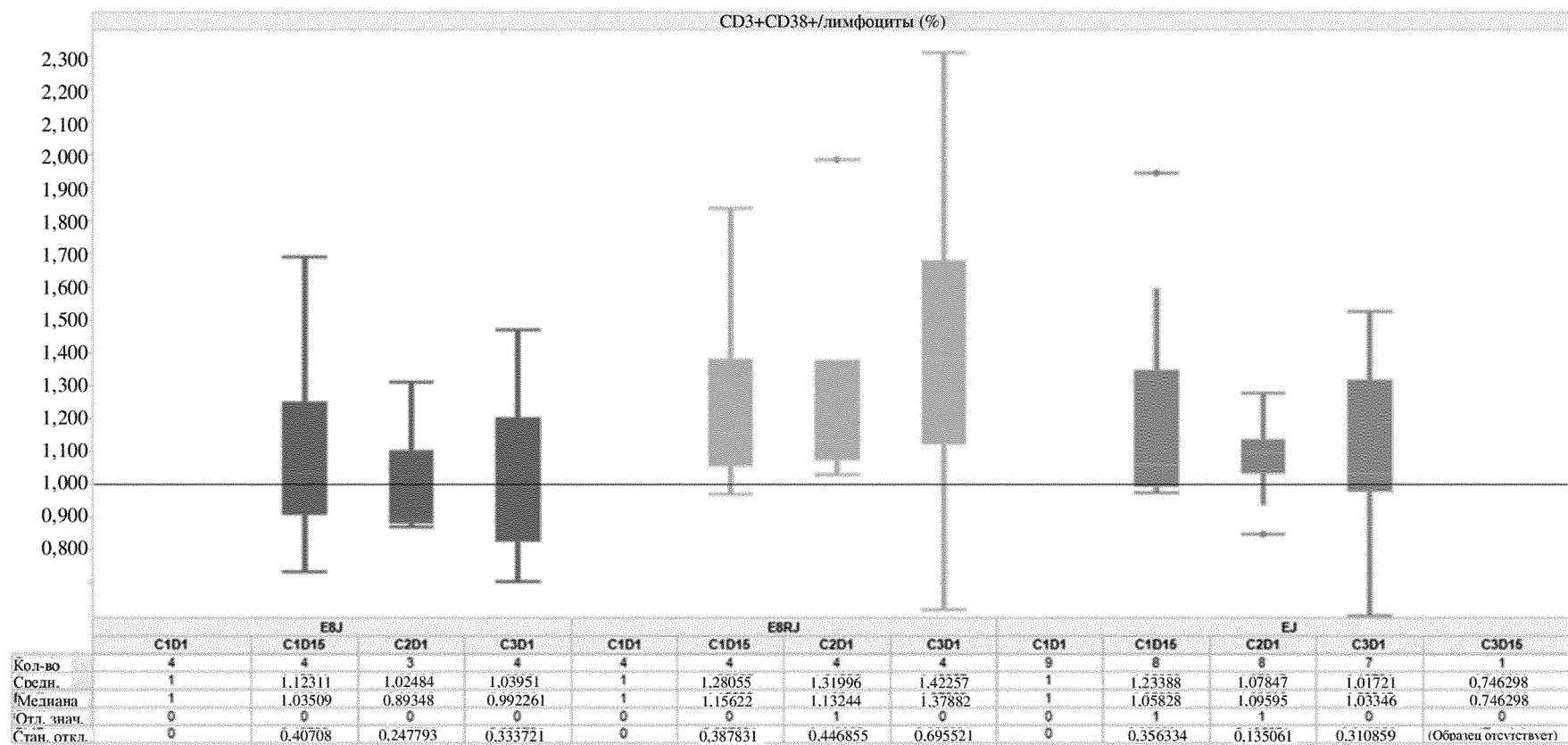


Фиг. 3



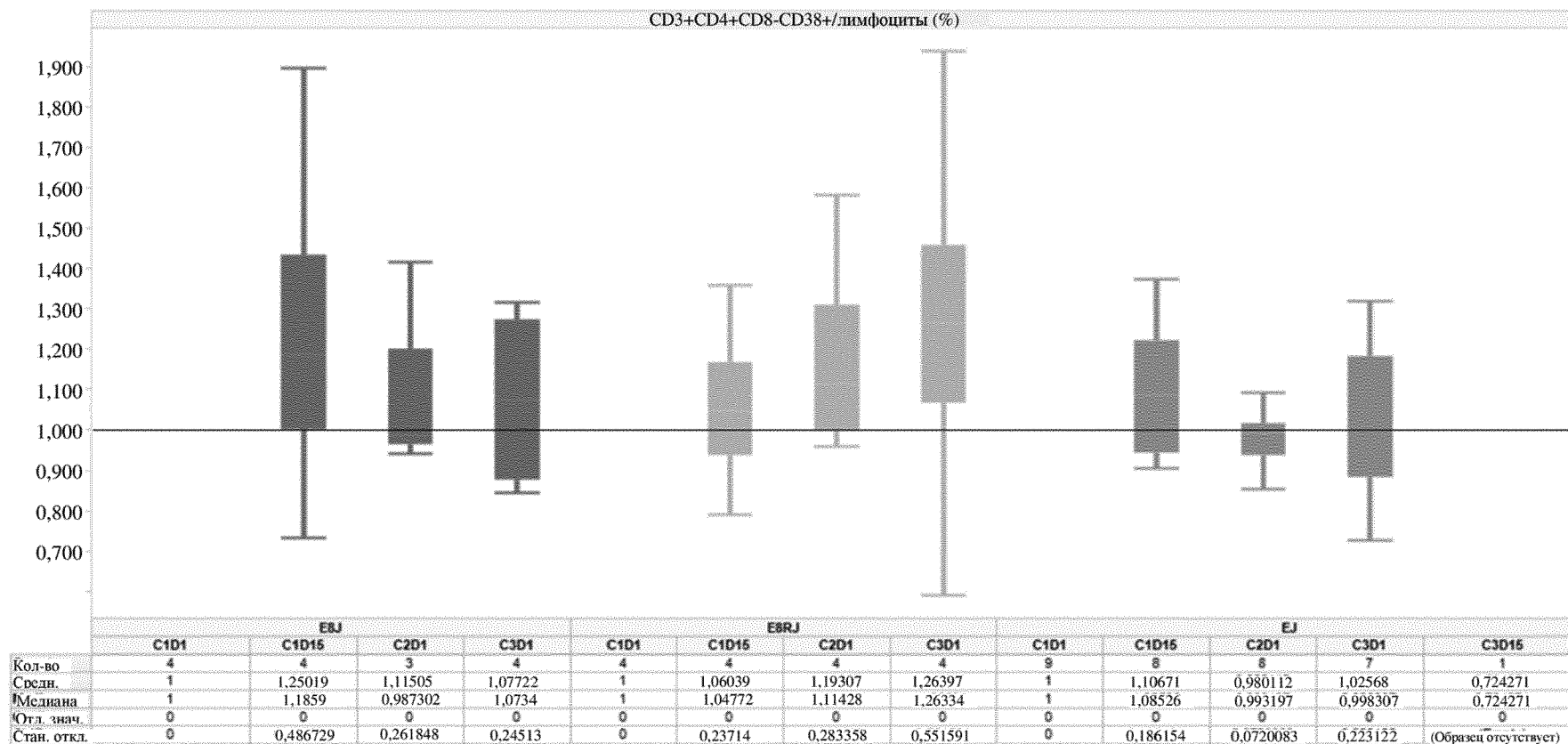
Фиг. 4а

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



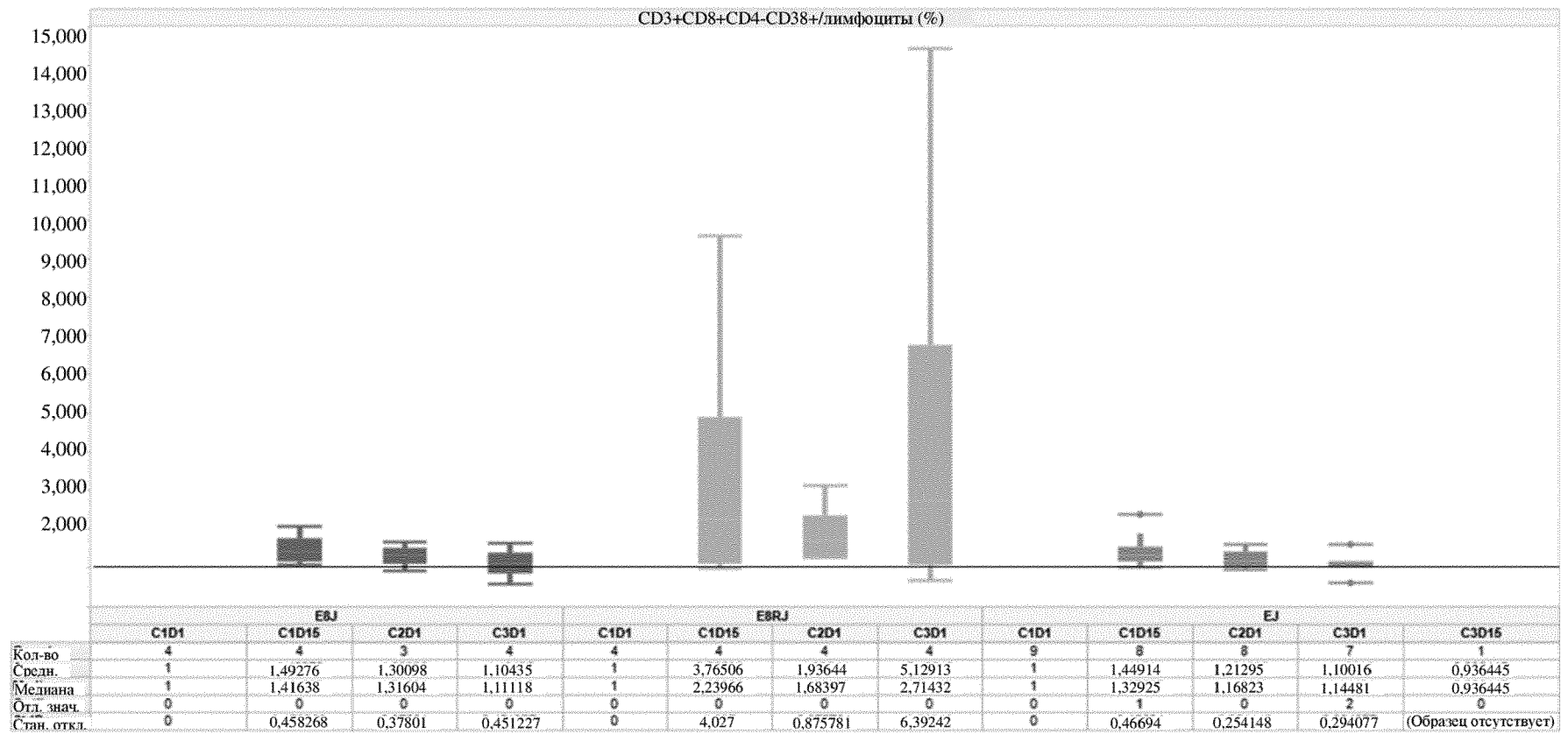
Фиг. 4b

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



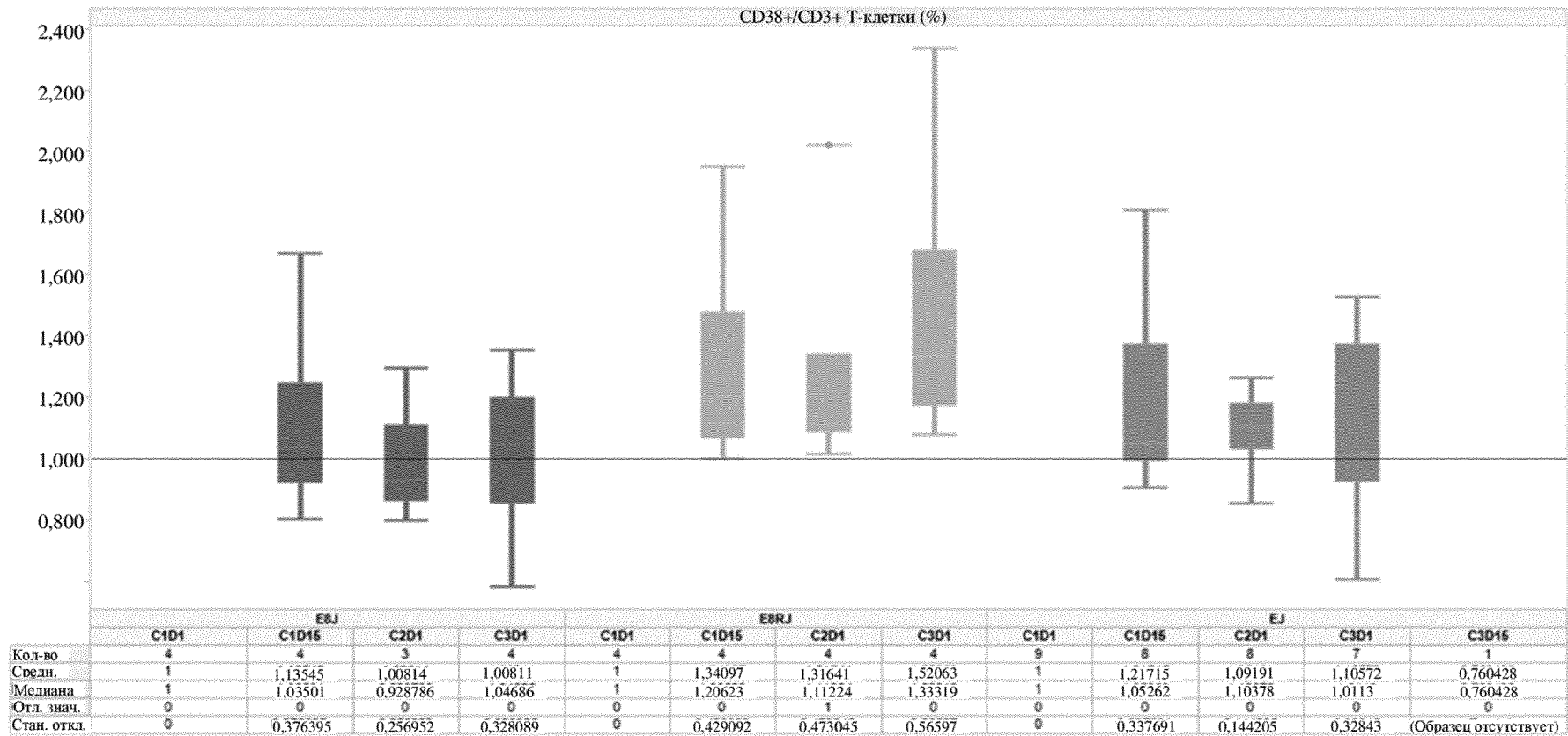
Фиг. 4с

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



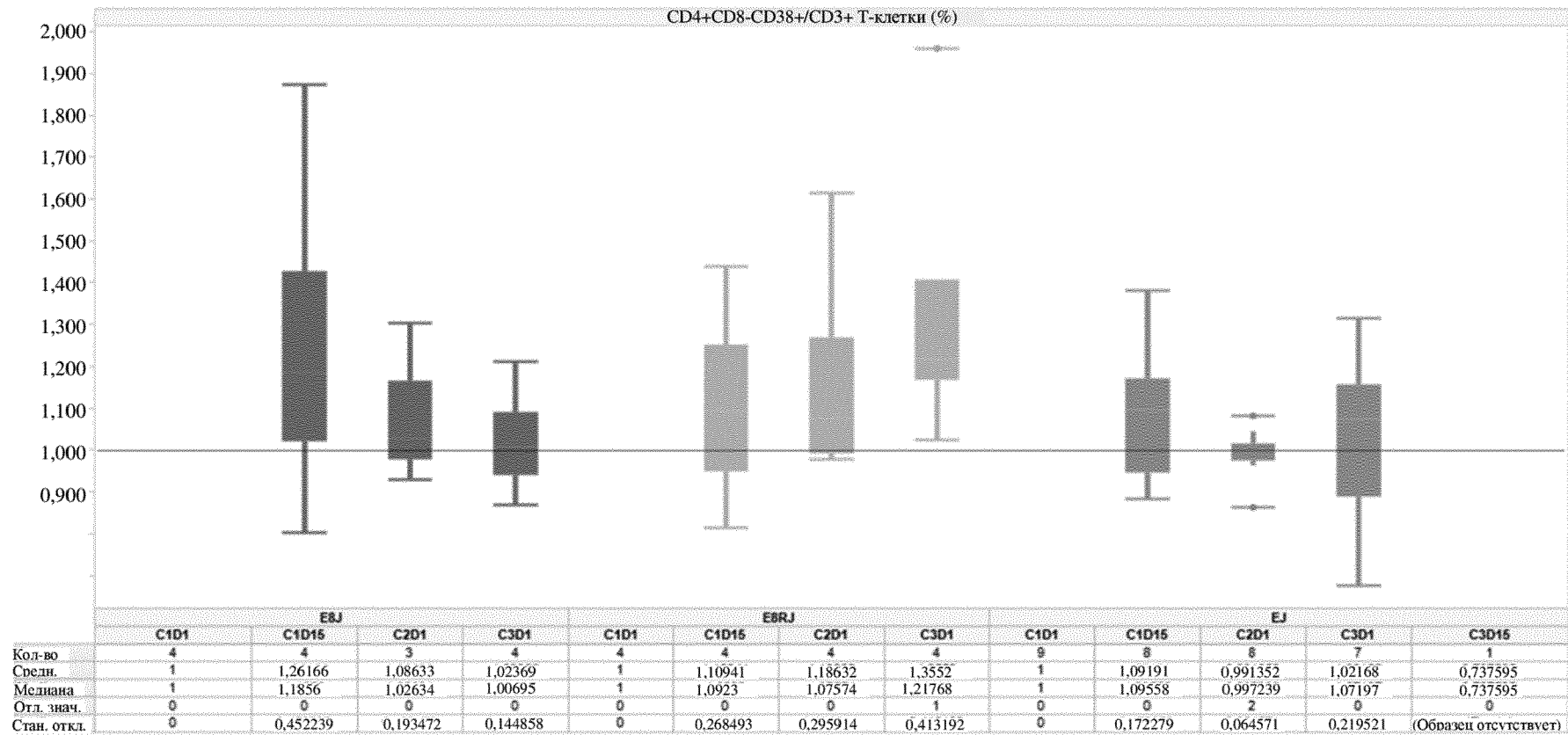
Фиг. 5а

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



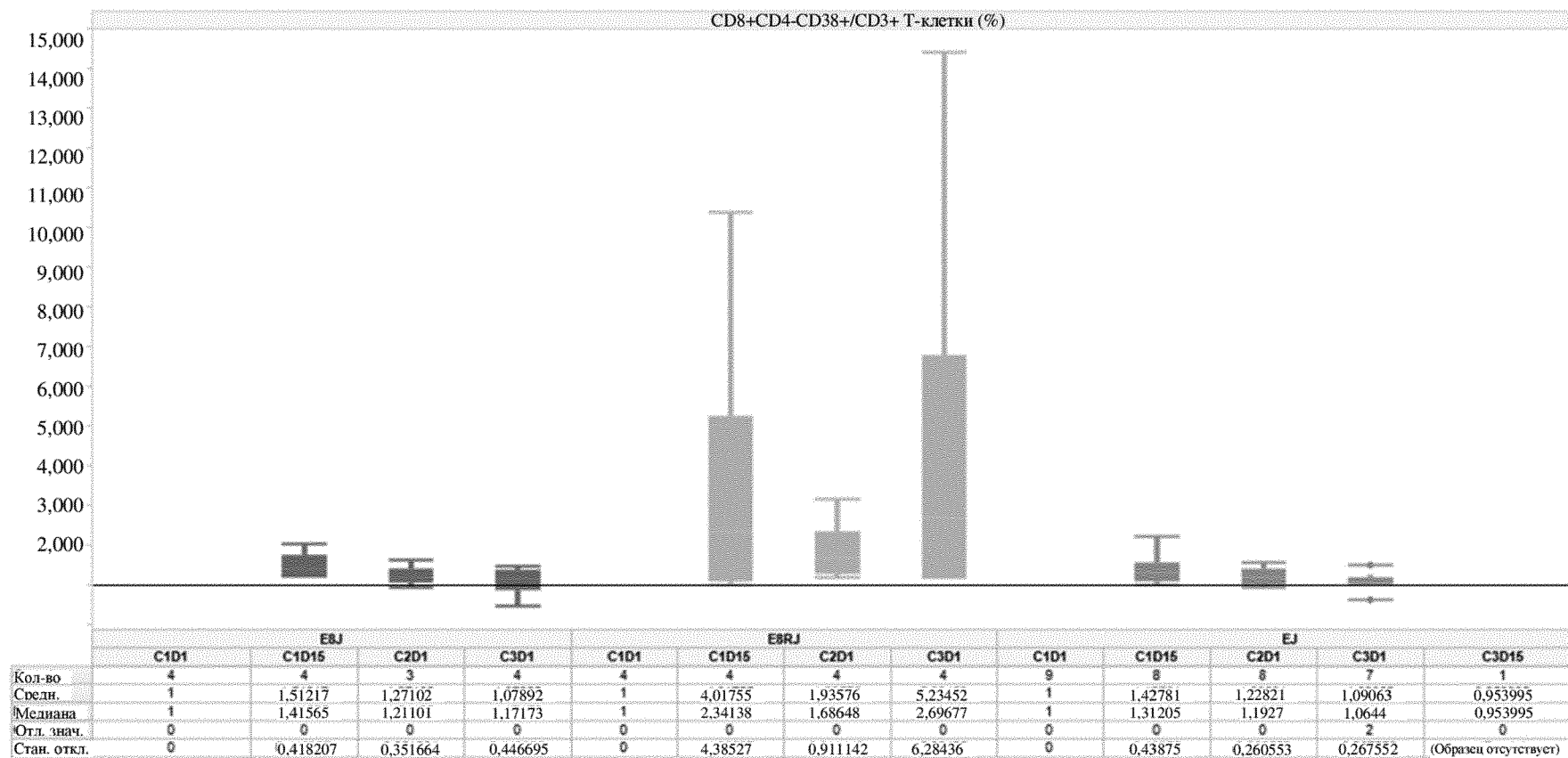
Фиг. 5b

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



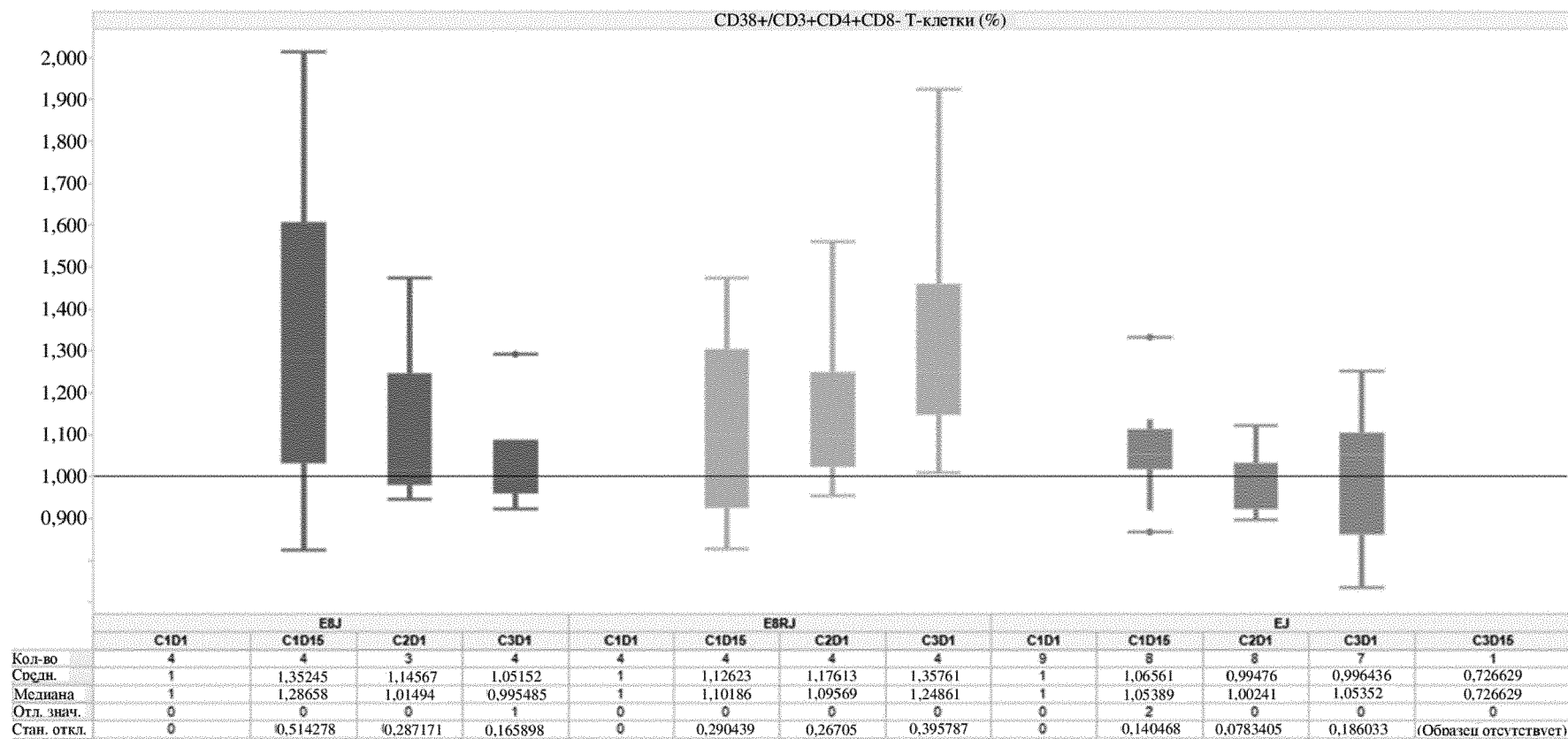
Фиг. 5с

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



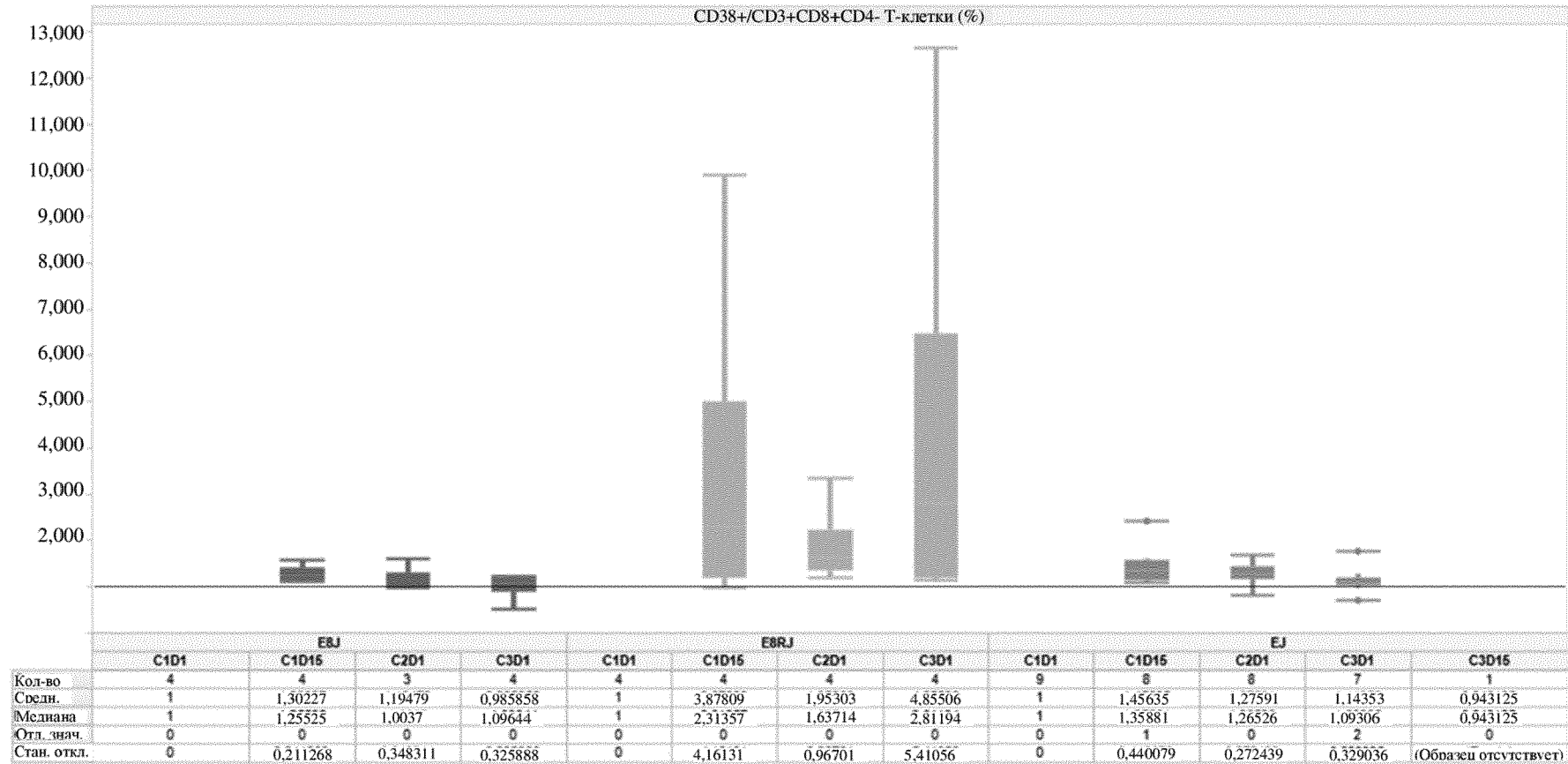
Фиг. 6а

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



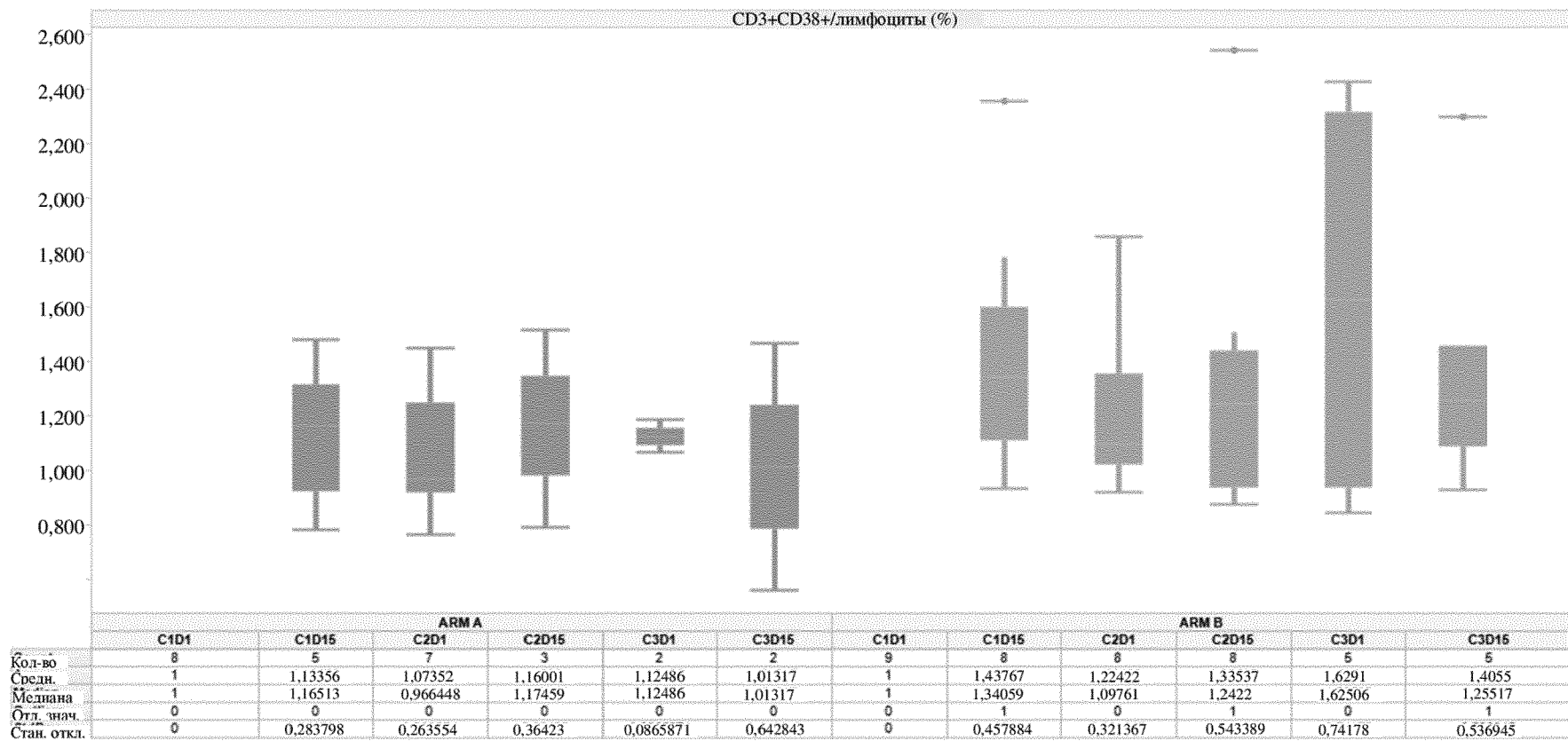
Фиг. 6b

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



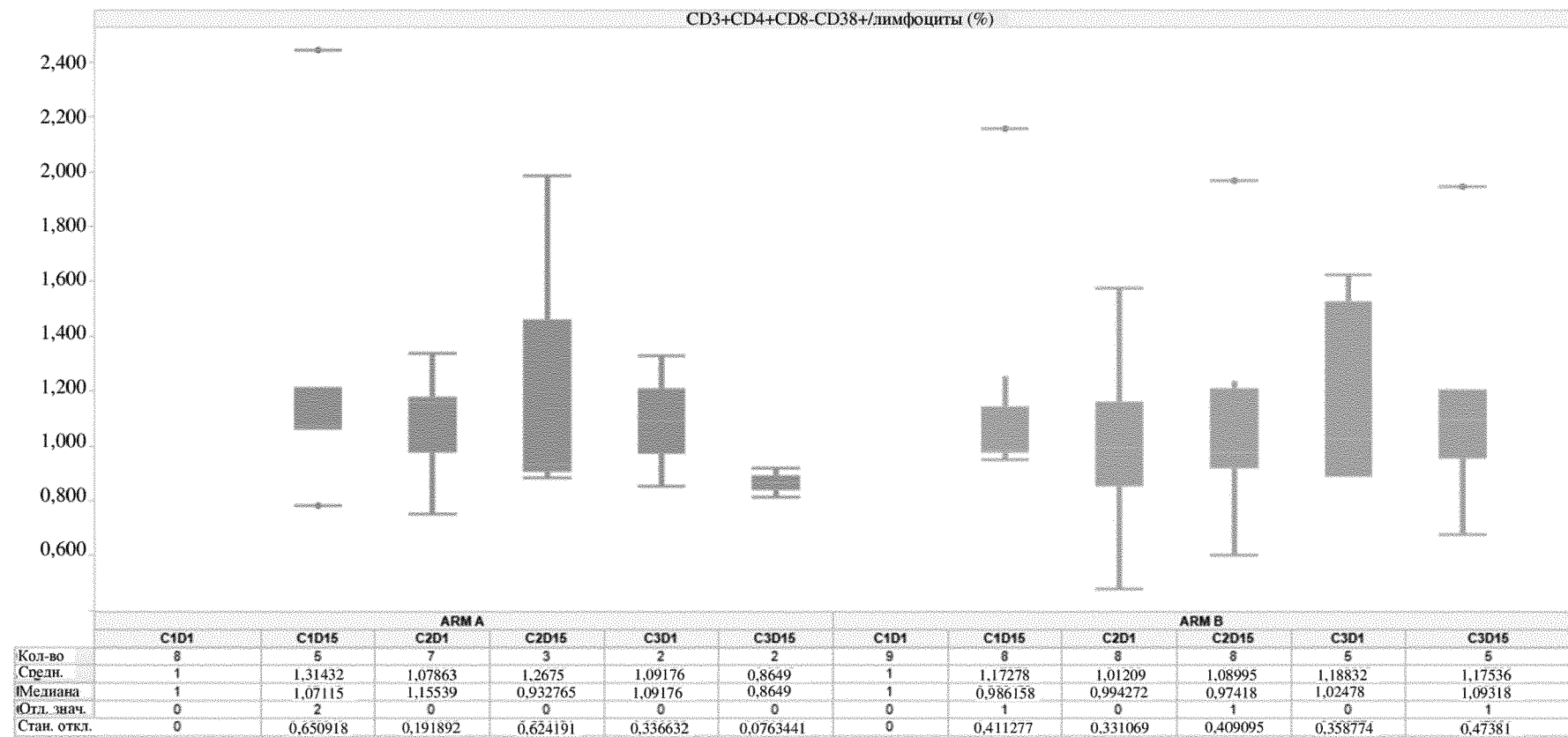
Фиг. 7а

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



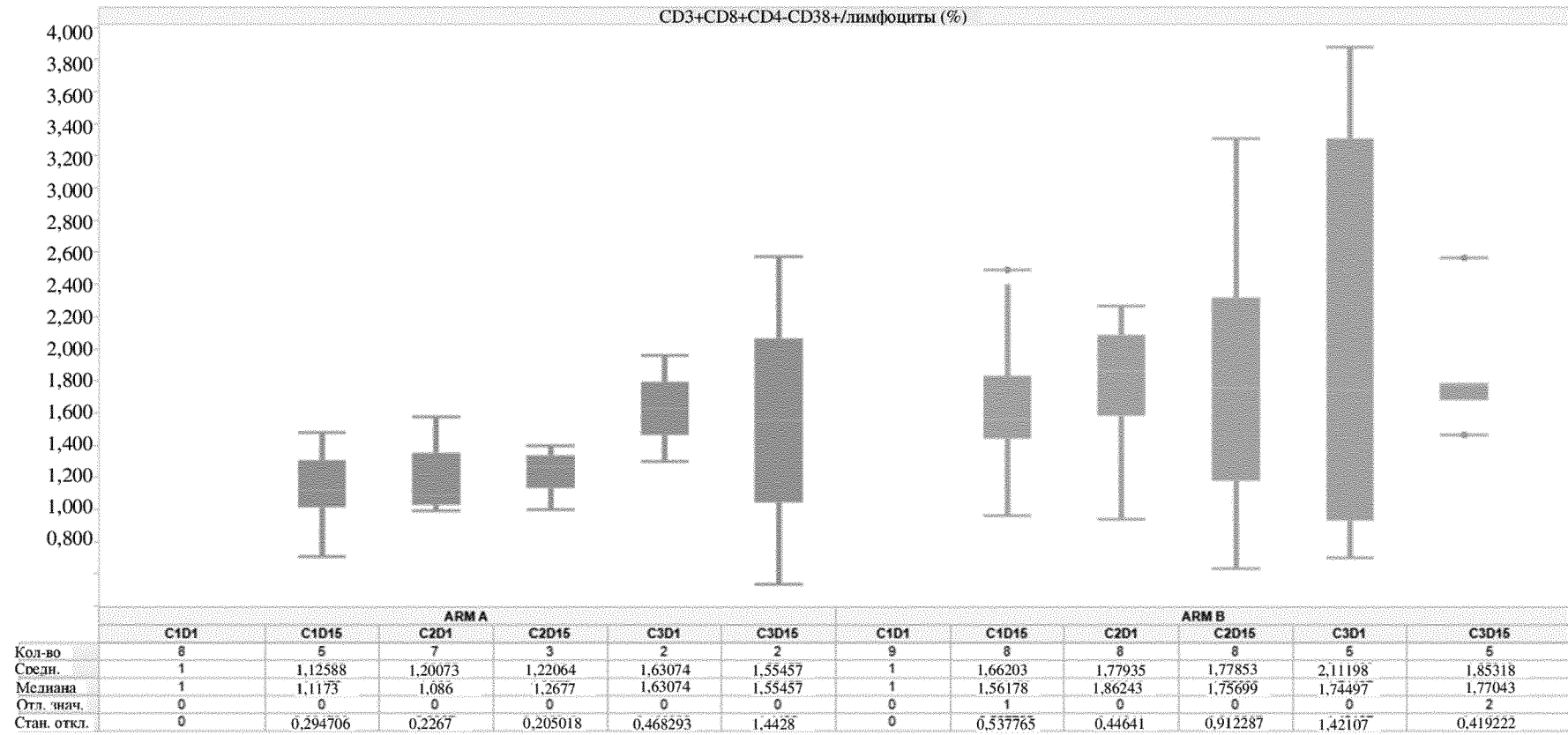
Фиг. 7b

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



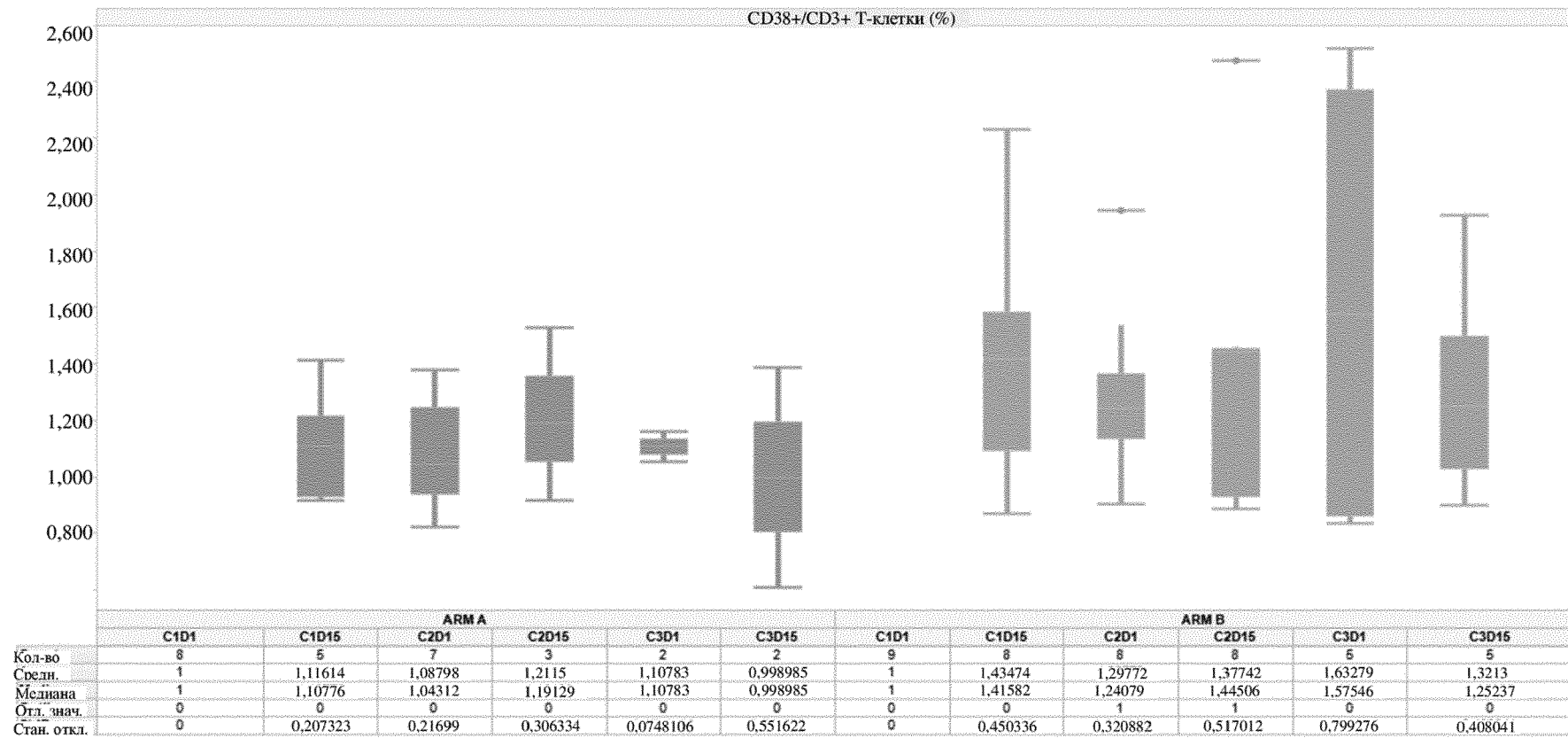
Фиг. 7с

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



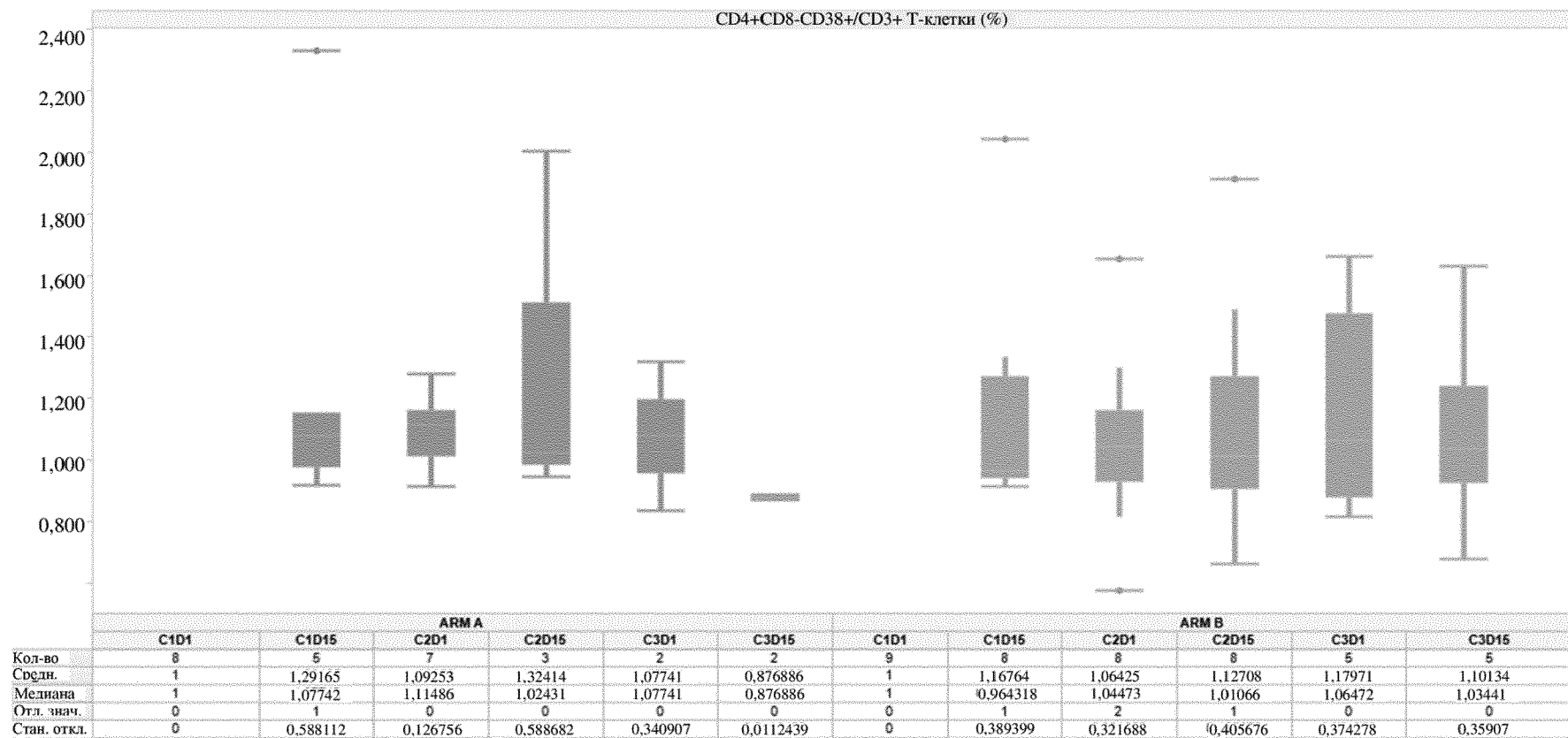
Фиг. 8а

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



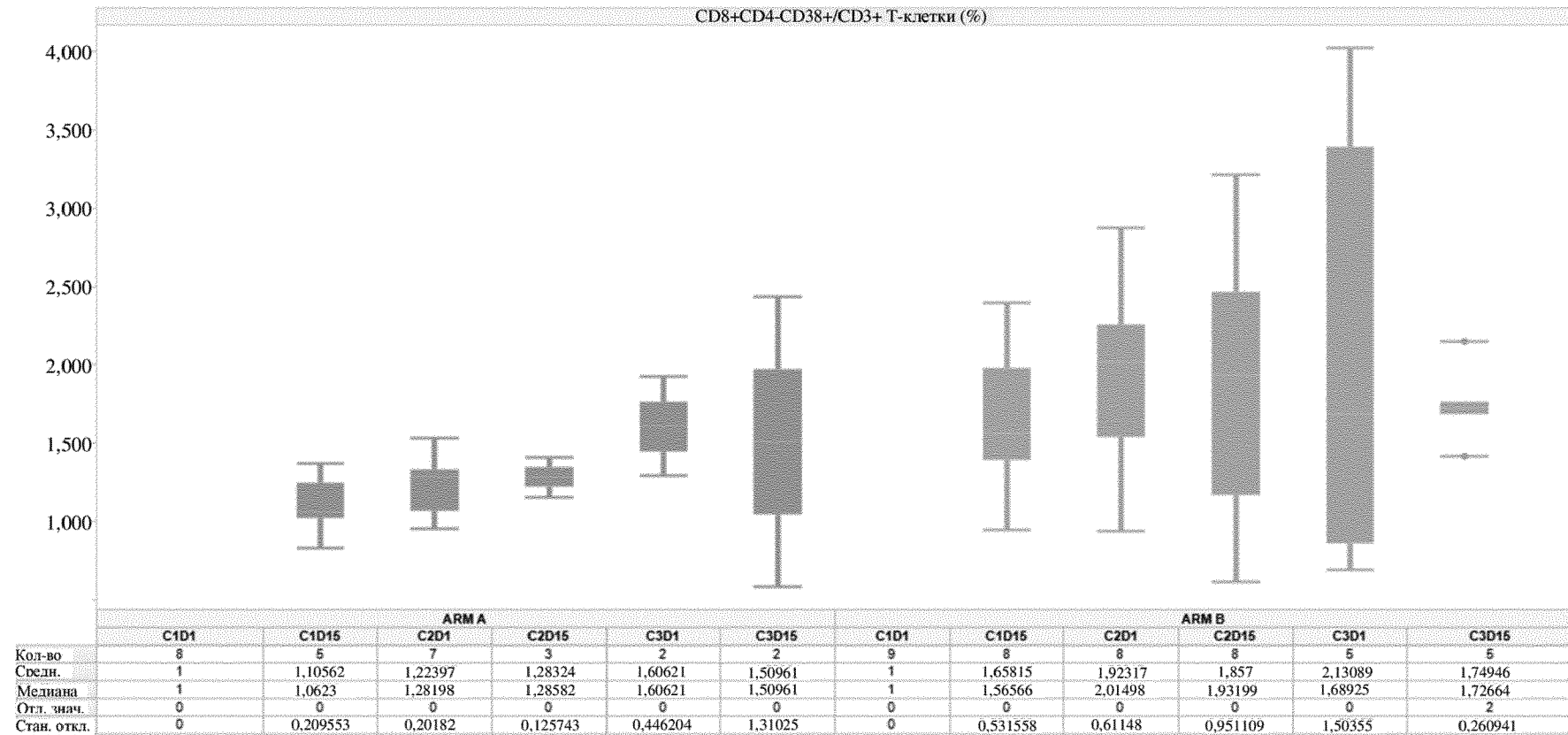
Фиг. 8b

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



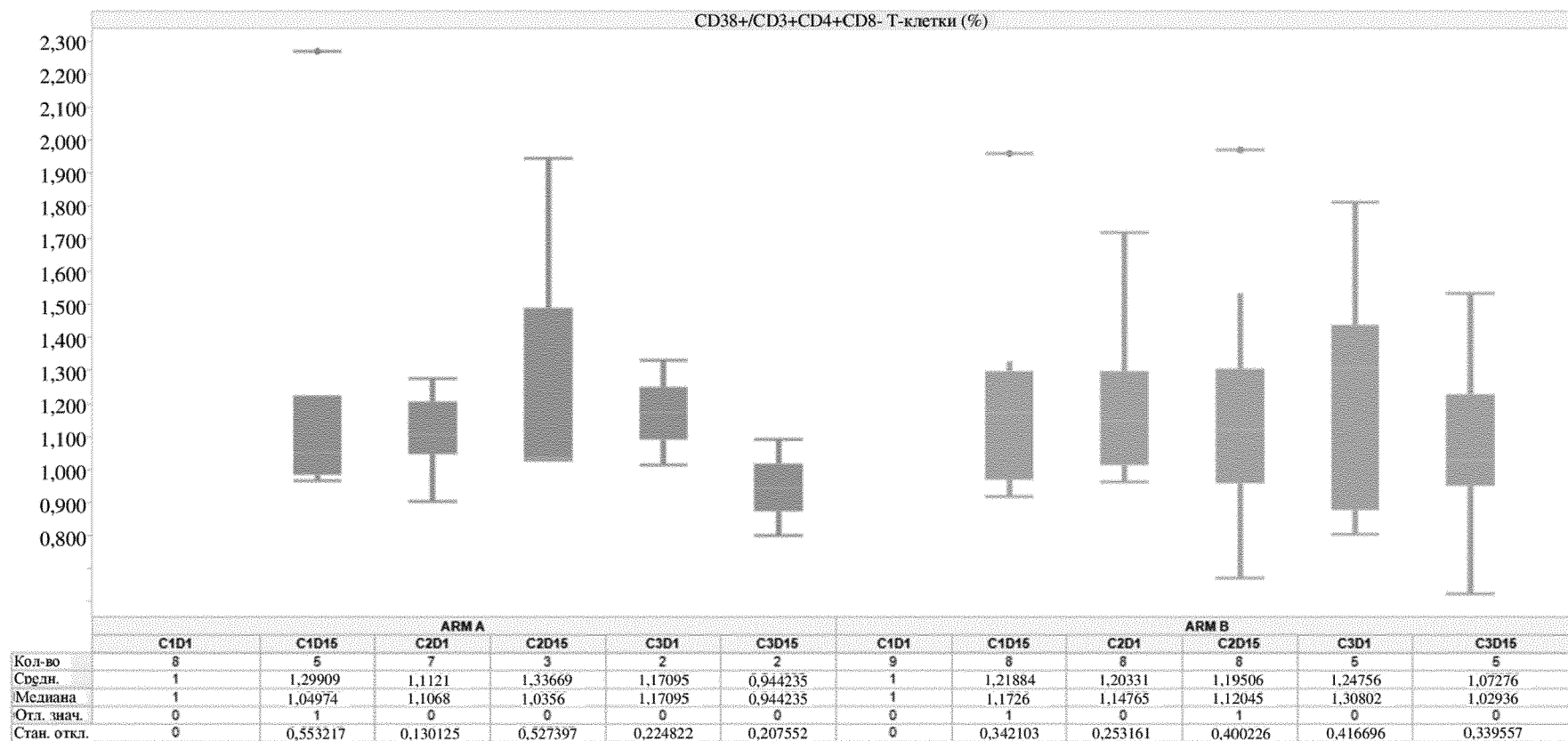
Фиг. 8с

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



Фиг. 9а

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



Фиг. 9b

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

