

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292294** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.11.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.11

(54) **ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ FGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ВЫСОКОГО РИСКА**

(31) 62/975,547; 63/018,914; 63/118,475
(32) 2020.02.12; 2020.05.01; 2020.11.25
(33) US
(86) PCT/EP2021/053385
(87) WO 2021/160764 2021.08.19
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Монга Маниш, Бег Махади Али (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 описаны способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающие введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Также описаны способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающие введение ингибитора FGFR.

A1

202292294

202292294

A1

ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ FGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ВЫСОКОГО РИСКА

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В данном документе раскрываются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающие введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR). Также раскрываются способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающие введение ингибитора FGFR.

10

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC) ранней стадии диагностируется у 70% пациентов с раком мочевого пузыря (Isharwal S, Konety B. *Indian J Urol.* 2015; 31(4):289-296), из которых 25% пациентов страдают плохо дифференцированными опухолями начальной стадии, известными как мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC). Herr HW, Sogani PC. *J Urol.* 2001;166(4):1296-1299. HR-NMIBC ассоциируется с высокой частотой рецидива, прогрессированием до инвазии в мышцы и метастазированием. Sylvester RJ *et al. Eur Urol.* 2006; 49:466-477. Частота неэффективности при лечении интравезикальной терапией бациллой Кальметта-Герена (BCG) высока, а рецидив наблюдают у приблизительно 30-40% пациентов. Zlotta AR *et al. Can Urol Assoc J.* 2009: S199–S205. Эрдафитиниб, панспецифичный ингибитор киназы FGFR, одобрен FDA США для лечения взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (mUC), характеризующейся генетическими изменениями FGFR3 или FGFR2, определяющими предрасположенность к ней, у которых наблюдалось прогрессирование в ходе по меньшей мере одной линии предшествующей химиотерапии платиносодержащими препаратами (PCC) или после нее, в том числе в течение 12 месяцев после неoadъювантной или адъювантной PCC. Loriot Y *et al. N Engl J Med.* 2019; 381:338-348.

15

20

25

30

Необходимы новые способы лечения рака у положительных по HR-NMIBC или IR-NMIBC пациентов с мутацией или слиянием FGFR, рецидивировавших после терапии BCG.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся, например, во введении 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, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описаны способы лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся, например, во введении 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, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит

введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в

день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомию или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомию или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в

день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день. В определенных вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии или не подходит для цистэктомии. В варианте осуществления ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниб, более конкретно эрдафитиниб в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В следующих вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC, которым вводили интравезикальный гемцитабин или интравезикальный митомицин С (ММС)/гипертермический ММС. В некоторых вариантах осуществления пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает предупреждение или приостановку рецидива заболевания в популяции с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (NMIBC) (HR-NMIBC или IR-NMIBC).

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 вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности, FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления указанные способы или применения дополнительно включают оценивание биологического образца пациента на присутствие по меньшей мере одного из генетического изменения FGFR2 и/или генетического изменения FGFR3 до указанного введения ингибитора FGFR. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, мочу или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец крови. В определенных вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец мочи.

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

дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день по графику непрерывного ежедневного введения доз. В
5 следующих 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 частности 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 через 14-21 день после начала лечения. В
10 определенных вариантах осуществления эрдафитиниб представлен в твердой лекарственной форме. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

В некоторых вариантах осуществления в способах и применениях, описанных в данном документе, ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводят в дозе,
15 составляющей приблизительно 6 мг в день. В следующих вариантах осуществления эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 6 мг 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
20 вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день. В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день по графику непрерывного ежедневного введения доз. В следующих вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг в день до 8 мг в день после
25 начала лечения, если у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO₄) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл, в частности дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг в день до 8 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 через 14-21 день после начала лечения. В
30 определенных вариантах осуществления эрдафитиниб представлен в твердой лекарственной форме. В дополнительных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

Также в данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие (а) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован HR-

NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности одного или нескольких изменений FGFR2 или FGFR3; и (b) 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 дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

Также в данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие (a) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности одного или нескольких изменений FGFR2 или FGFR3; и (b) введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

Также в данном документе описаны способы лечения IR-NMIBC, включающие (a) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности одного или нескольких изменений FGFR2 или FGFR3; и (b) 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, пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

Также в данном документе описаны способы лечения IR-NMIBC, включающие (a) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности одного или нескольких изменений FGFR2 или FGFR3; и (b) введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-

NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день; и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день; и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
5 NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или
10 FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
15 NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или
20 FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в
25 частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
30 NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей

приблизительно 6 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или FGFR3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

5 В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и
10 где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении
15 пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, и
20 где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении
25 пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и
30 где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим

изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или FGFR3.

Кроме того, в данном документе представлены способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающий, заключающийся или по сути заключающийся, например, во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет неполную трансуретральную резекцию. В следующих вариантах осуществления пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 3 месяца.

Кроме того, в данном документе представлены способы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающий, заключающийся или по сути заключающийся, например, во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет неполную трансуретральную резекцию. В следующих вариантах осуществления пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 3 месяца.

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 вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности, FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию. В

определенных вариантах осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

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

 На **фиг. 1** представлена схема исследования для многоцентрового открытого исследования фазы 2 по оценке безопасности и эффективности эрдафитиниба у субъектов с HR-NMIBC, характеризующихся выбранными генетическими изменениями FGFR (транслокациями или мутациями FGFR), которые рецидивировали после терапии
15 BCG. Сноска (a) означает выбор исследователем интравезикальной терапии гемцитабином/митомицином C (MMC)/гипертермическим MMC. Сноска (b) означает 28-дневный цикл до двух лет, пока у пациента не возникнет рецидив или прогрессирование заболевания, непереносимая токсичность, желание отозвать согласие. Сноска (c) означает 28-дневный цикл до двух лет у пациентов в когорте 1 с
20 подтвержденным рецидивом высокой степени тяжести по выбору исследователя, которые могут перейти на лечение эрдафитинибом. Сноска (d) означает лечение до шести месяцев, но прекращение лечения, если CR не наблюдается в течение трех месяцев или менее чем трех месяцев. Как используется на фиг. 1, BCG означает бациллу Кальметта-Герена; CIS означает карциному in situ; CR означает полный ответ;
25 ERDA означает эрдафитиниб; FGFR означает рецептор фактора роста фибробластов; HR означает высокий риск; IC означает интравезикальную химиотерапию; IR означает промежуточный риск; MMC означает митомицин C; NMIBC означает мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря; RFS означает безрецидивную выживаемость; TUR означает трансуретральную резекцию.

30 На фиг. 2 представлено титрование дозы эрдафитиниба при режиме от 6 мг до 8 мг в день.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

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

Определенная терминология

Переходные термины "содержащий", "по сути состоящий из" и "состоящий из" предназначены для обозначения их общепринятых значений в профессиональном языке патентов; то есть (i) термин "содержащий", который является синонимом терминов "включающий", "включающий в себя" или "характеризующийся", является включающим или открытым и не исключает дополнительные, не упомянутые элементы или стадии способа; (ii) термин "состоящий из" исключает любые элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) термин "по сути состоящий из" ограничивает объем пункта формулы изобретения 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 или применения обеспечивать по меньшей мере одно из преимуществ, описанных в данном документе, в том числе без ограничения способности улучшать выживаемость популяции людей по сравнению с выживаемостью сравнительной популяции людей, описанной в другом месте данного документа. Также предусмотрены варианты осуществления, описанные посредством

фразы "содержащий" (или ее эквивалентов), как и те варианты осуществления, которые независимо описаны посредством выражений "состоящий из" и "по сути состоящий из".

5 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, $\pm 5\%$.

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

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

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

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

Термины "лечить" и "лечение" относятся к лечению пациента, пораженного патологическим состоянием, и относятся к эффекту, который облегчает состояние

путем уничтожения раковых клеток, но также к эффекту, который приводит к подавлению прогрессирувания состояния и включает снижение темпов прогрессирувания, остановку темпов прогрессирувания, 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 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 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.

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).

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

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и содержащий как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что как активные ингредиенты, например, эрдафитиниб, так 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 одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных промежуточных временных пределов, где такое введение обеспечивает безопасные и эффективные уровни двух активных ингредиентов в организме человека. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

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

Термин "безрецидивная выживаемость" (RSF) определяется как время от даты рандомизации до даты повторного возникновения заболевания высокого риска (Tа, T1 или CIS высокой степени) или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациенты без рецидивов и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли. RFS будет оцениваться по результатам централизованной гистопатологической экспертизы.

Термин "безрецидивная выживаемость 2" (RFS2) определяется как время от даты рандомизации до даты повторного возникновения заболевания высокого риска при первом последующем нехирургическом противораковом лечении, или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Участники без рецидивов и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.

Термин "время до прогрессирования" определяется как время от даты рандомизации до даты первого документального подтверждения любого из прогрессирования или смерти. Пациенты без прогрессирования и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.

Термин "время до ухудшения заболевания" определяется как время от даты рандомизации до даты первого документального подтверждения изменения терапии, указывающего на более прогрессирующее заболевание. Пациенты без ухудшения заболевания и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.

Термин "время до ухудшения заболевания" также может определяться как время от даты рандомизации до даты первого документального подтверждения цистэктомии,

изменения терапии, указывающего на более прогрессирующее заболевание (в том числе системной химиотерапии или радиотерапии). Пациенты без ухудшения заболевания и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.

5 Термин “специфическая в отношении заболевания выживаемость” определяется как время от даты рандомизации до даты смерти участника, обусловленной раком мочевого пузыря. Пациенты, которые живы или имеют неизвестный жизненный статус, будут отсеяны по дате, когда в последний раз было известно, что участник был жив. Участники, смерть которых наступила по причинам, отличным от рака мочевого
10 пузыря, будут отсеяны по датам их смерти.

Термин "общая выживаемость" (OS) определяется как время от даты рандомизации до даты смерти участника, обусловленной любой причиной. Пациенты, которые живы или имеют неизвестный жизненный статус, будут отсеяны по дате, когда в последний раз было известно, что участник был жив.

15 Термин “полный ответ” (CR) определяется как исчезновение маркерного поражения при отсутствии остатка и жизнеспособной опухоли, видимой при гистопатологическом исследовании.

Термин “частичный ответ” (PR) определяется как по меньшей мере 30% уменьшение суммы диаметров целевых поражений, при этом за эталон берут исходную
20 сумму диаметров.

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.

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

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

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

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

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

5 Термин “C_{max}” представляет собой максимальную наблюдаемую анализируемую концентрация.

Термин “T_{max}” представляет собой фактическое время отбора образцов до достижения максимальной наблюдаемой аналитической концентрации.

10 Термин “AUC_{last}” представляет собой время от нулевого момента времени до момента времени последней измеримой (не ниже предела количественного определения [BQL]) аналитической концентрации.

Термин “AUC_{infinity}” представляет собой время от нулевого момента времени до бесконечности.

Генетические изменения FGFR

15 В данном документе описаны способы или применения для лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3 (*т. е.* одним
20 или несколькими генетическими изменениями FGFR2, одним или несколькими генетическими изменениями FGFR3 или их комбинацией). Также в данном документе описаны способы или применения для лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении по меньшей мере одного ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей
25 приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Кроме того, в данном документе описаны способы или применения для лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении двух или более ингибиторов рецептора фактора
30 роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Те же варианты осуществления способа лечения применимы для описанных в данном документе применений. В варианте осуществления в способах или

применениях для лечения HR-NMIBC ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

5 В данном документе описаны способы или применения для лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, 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). Также в данном документе описаны способы или применения для лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении по меньшей мере одного ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Кроме того, в данном документе описаны способы или применения для лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении двух или более ингибиторов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. Те же варианты осуществления способа лечения применимы для описанных в данном документе применений. В варианте осуществления в способах или применениях для лечения IR-NMIBC ингибитор FGFR вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

30 Семейство факторов роста фибробластов (FGF), относящееся к рецепторным 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 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.

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

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

В определенных вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC характеризуется генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, определяющими предрасположенность к таковому.

20 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.

25 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, FGFR2 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 30 нескольких из следующих слитых генов FGFR в биологическом образце от пациента может быть определено с применением раскрытых способов или применений или способами, известными специалистам в данной области: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любая их комбинация. 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 1 представлены слитые гены FGFR и экзоны FGFR и партнеров по слиянию, которые сливаются. Последовательности отдельных слитых генов FGFR раскрыты в

5 таблице 4.

Таблица 1

Слитый ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
FGFR2		
FGFR2-BICC1	19	3
FGFR2-CASP7	19	4
FGFR3		
FGFR3-BAIAP2L1	18	2
FGFR3-TACC3 V1	18	11
FGFR3-TACC3 V3	18	10

Генетические изменения FGFR включают однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR. Термин "однонуклеотидный полиморфизм (SNP) FGFR" относится к гену

10 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

15 специалистам в данной области, или способов, раскрытых в WO 2016/048833, в биологическом образце от пациента можно определить наличие одного или нескольких следующих SNP FGFR: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или любой их комбинации. Последовательности SNP FGFR представлены в таблице 2.

Таблица 2

Мутантная форма FGFR3	Последовательность
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAGGGGGTGGCCCCTGAGCGTCATCTGCCCC

Мутантная форма FGFR3	Последовательность
	CACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACC AGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACG CACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGG GCCCGGACGGCACACCCCTACGTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGTCAGC CGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTGTGTATGCAGGCATCC TCAGCTACGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCT CTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAA GATCTCCCGCTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCT GCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTG CCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGCAGG CATCCTCAGCTACGGGTGGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTG ACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGC ACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (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.

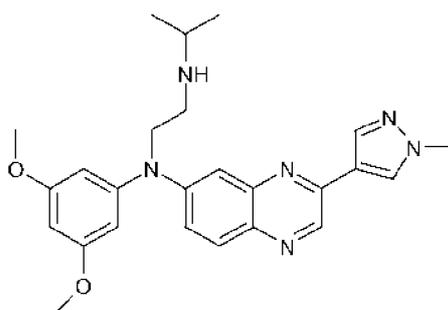
Генная панель генетических изменений FGFR, используемая на стадии оценивания в раскрытых способах, частично обусловлена типом рака у пациента. Для пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC подходящая генная панель генетических изменений FGFR может содержать FGFR3-TACC3 V1, FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, 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

Подходящие ингибиторы FGFR для применения в раскрытых способах или применениях предусмотрены в данном документе. Ингибиторы FGFR можно применять по отдельности или в комбинации для способов лечения, описываемых в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, если одно или несколько генетических изменений FGFR присутствуют в образце, то HR-NMIBC или IR-NMIBC можно лечить ингибитором FGFR, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2013/0072457 A1 (включенной в данный документ посредством ссылки), в том числе его любой таутомерной или стереохимически изомерной формой и его N-оксидом, его фармацевтически приемлемой солью или его сольватом.

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



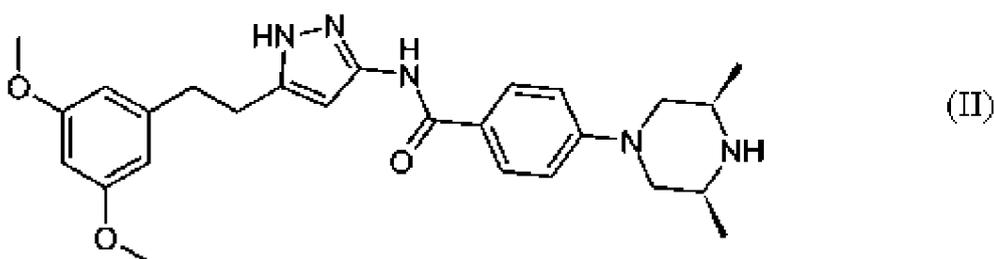
(I)

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

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 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 неoadьювантной или адьювантной химиотерапии платиносодержащими препаратами. Lorient Y *et al.* *NEJM.* 2019; 381:338-48. Эрдафитиниб продемонстрировал клинический благоприятный эффект и переносимость у пациентов с mUC и изменением в экспрессиях FGFR.

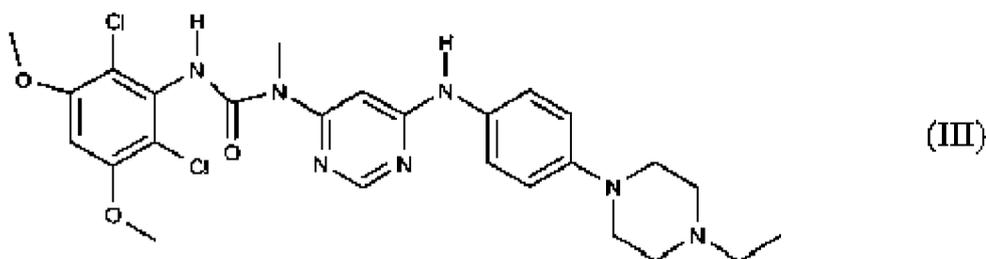
Tabernero J, *et al. J Clin Oncol.* 2015;33:3401-3408; Soria J-C, *et al. Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):vi266-vi295. Abstract 781PD; Siefker-Radtke AO, *et al. ASCO* 2018. Abstract 4503; Siefker-Radtke A, *et al. ASCO-GU* 2018. Abstract 450.

В некоторых вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC можно
5 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:



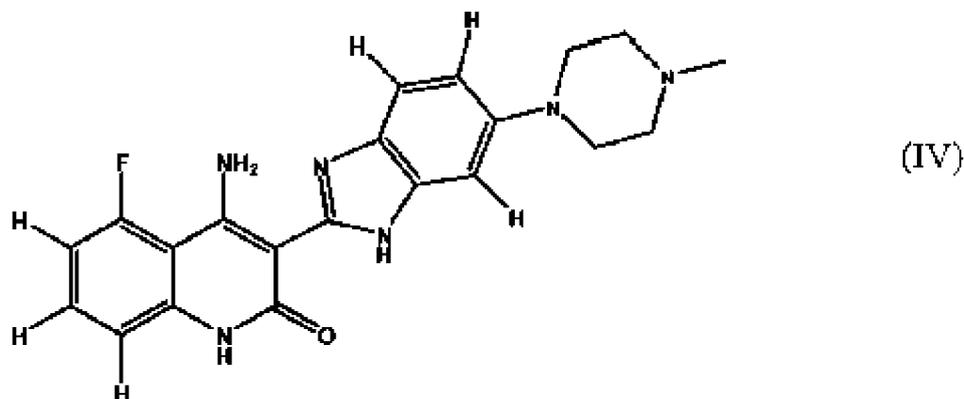
10 в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или
стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую
соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC можно
15 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:



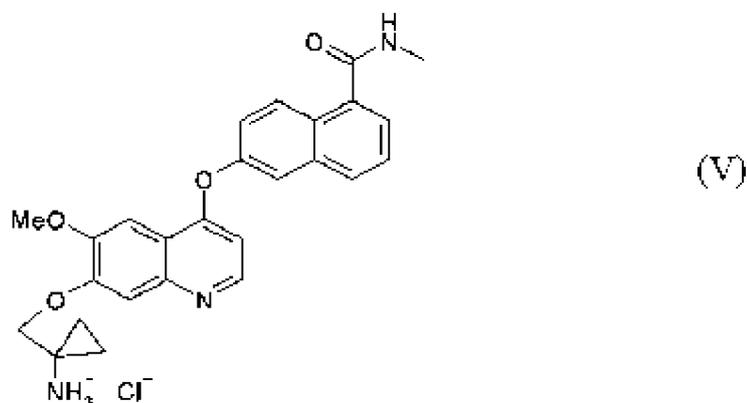
20 в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или
стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую
соль или его сольват.

В некоторых вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC 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:



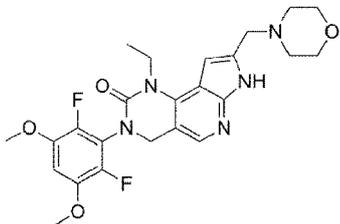
5 в том числе, когда это химически возможно, любую его таутомерную или стереохимически изомерную форму и его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

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



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

В некоторых вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC 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}]¹тридека-1,3,6,8-тетраен-12-он,



5

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

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

15 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 ингибитор FGFR в целом или эрдафитиниб более конкретно вводят в виде фармацевтически приемлемой соли в 20 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 виде фармацевтически приемлемой соли в количестве, соответствующем 6 мг эквивалента основания. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб более конкретно, вводят в 25 форме основания в количестве, составляющем 8 мг или 9 мг. В одном варианте осуществления ингибитор FGFR в целом, и эрдафитиниб более конкретно, вводят в форме основания в количестве, составляющем 6 мг.

Соли можно получать, например, путем осуществления реакции ингибитора FGFR в целом и эрдафитиниба более конкретно с подходящей кислотой в подходящем 30 растворителе.

Соли присоединения кислоты могут быть образованы как с неорганическими, так и с органическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, образованные с кислотой, выбранной из группы, состоящей из уксусной, хлористоводородной, йодистоводородной, фосфорной, азотной, серной, лимонной, молочной, янтарной, малеиновой, яблочной, изетионовой, фумаровой, бензолсульфоновой, толуолсульфоновой, метансульфоновой (мезилата), этансульфоновой, нафталинсульфоновой, валериановой, уксусной, пропановой, масляной, малоновой, глюкуроновой и лактобионовой кислот. Другая группа солей присоединения кислоты включает соли, образованные из уксусной, адипиновой, аскорбиновой, аспарагиновой, лимонной, DL-молочной, фумаровой, глюконовой, глюкуроновой, гиппуровой, хлористоводородной, глутаминовой, DL-яблочной, метансульфоновой, себаценовой, 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

5 альтернативы специалист может преднамеренно образовать сольват с применением условий кристаллизации, которые включают количество растворителя, необходимое для конкретного сольвата. Впоследствии стандартные способы, описанные выше, могут применяться для установления того, образовались ли сольваты. Также охватываются любые комплексы (например, комплексы включения или клатраты с соединениями, такими как циклодекстрины, или комплексы с металлами).

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

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

Способы лечения и пути применения

25 В данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

30 В данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

Кроме того, в данном документе представлены способы лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

Кроме того, в данном документе представлены способы лечения IR-NMIBC, включающие, заключающиеся или по сути заключающиеся во введении ингибитора FGFR в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описано применение 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, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
5 NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления
10 лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-
15 NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления
20 лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении
25 пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении
30 пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

Указанные способы и применения также охватывают введение по меньшей мере одного, одного, двух, трех или четырех ингибиторов FGFR пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC.

В определенных вариантах осуществления пациент получал по меньшей мере один вид терапии до введения указанного ингибитора FGFR. В следующих вариантах осуществления пациент получал терапию BCG до указанного введения указанного ингибитора FGFR.

В некоторых вариантах осуществления терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG. Минимальные требования для адекватной терапии BCG включают (1) по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса плюс по меньшей мере 1 поддерживающая (2 из 3 полных еженедельных дозы) в течение 6-месячного периода или (2) по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса плюс по меньшей мере 2 из 6 полных доз второго индукционного курса. Полная доза BCG содержит 1 полный флакон с минимум 1×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ).

В некоторых вариантах осуществления пациент является не отвечающим на терапию BCG. Пациент является не отвечающим на терапию BCG, если у него имеется один из следующих статусов рецидивирующего заболевания, и если пациент получал адекватную терапию BCG. Статусом рецидивирующего заболевания является (1) персистирующая или рецидивирующая карцинома *in situ* (CIS) отдельно или с рецидивным заболеванием T_a/T₁ (неинвазивная папиллярная болезнь/опухоль, инвазирующая в субэпителиальную соединительную ткань) в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии BCG, (2) рецидивирующее заболевание T_a/T₁ высокой

степени в течение 6 месяцев после завершения адекватной терапии BCG или (3) T1 высокой степени при первой оценке заболевания после индукционного курса BCG.

В еще одних вариантах осуществления пациент проходил лечение BCG.

Пациент проходил лечение BCG, если пациент имеет рецидивирующее заболевание
5 Та/T1 высокой степени в течение 12 месяцев после завершения терапии BCG, а его предыдущая терапия BCG соответствует минимальному требованию к лечению. Минимальным требованием к лечению является (1) по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса; и (2) по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса плюс по меньшей мере 1 поддерживающая (2 из 3 еженедельных
10 доз) на протяжении 6-месячного периода. Во время поддерживания допускается прием половины дозы или одной трети дозы.

В определенных вариантах осуществления пациент имеет папиллярную опухоль. Папиллярные опухоли могут расти из ткани, выстилающей внутреннюю
15 поверхность органа, и могут возникать в мочевом пузыре, щитовидной железе и молочной железе.

В следующих вариантах осуществления пациент имеет карциному *in situ*. В определенных вариантах осуществления карцинома *in situ* относится к группе аномальных клеток, которые остаются в том месте, где они впервые образовались. В определенных вариантах осуществления пациент имеет заболевание 0 стадии.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал цистэктомии
20 или не подходит для цистэктомии, *т. е.* хирургического вмешательства по удалению всего или части мочевого пузыря или по удалению кисты в организме. Определение пригодности может быть выполнено, например, лечащим врачом.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет неполную
25 трансуретральную резекцию, *например*, хирургическое вмешательство по удалению ткани с помощью специального инструмента, вставляемого через уретру.

В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение RFS, времени до прогрессирования, времени до
ухудшения заболевания, специфической в отношении заболевания выживаемости, OS,
30 степени RFS, RFS2 или CR по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение RFS по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR

обеспечивает повышение времени до прогрессирования по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение времени до ухудшения заболевания по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение специфической в отношении заболевания выживаемости по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение OS по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение степени RFS по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение RFS2 по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо. В определенных вариантах осуществления указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает повышение CR по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили плацебо.

В определенных вариантах осуществления повышение степени RFS определяют через 6 месяцев. В определенных вариантах осуществления повышение степени RFS определяют через 12 месяцев. В определенных вариантах осуществления повышение степени RFS определяют через 24 месяца.

В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно лечения плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно отсутствия лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно стандарта лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно выбора исследователя. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно популяции пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили интравезикальный гемцитабин. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно популяции пациентов с HR-

NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили интравезикальный митомицин С (ММС)/гипертермический ММС.

5 Гемцитабин, который является активным ингредиентом гемцитабина гидрохлорида (также называемого GEMZAR®), представляет собой нуклеозидный метаболический ингибитор, который может быть введен путем интравезикальной установки, *например*, в мочевом пузыре посредством мочевого катетера. Гемцитабин может быть введен в виде 200 мг/одноразовый флакон или 1 г/одноразовый флакон. Гемцитабин HCl представляет собой 2'-дезоксид-2',2'-дифторцитидина моногидрохлорид (β -изомер).

10 Митомицин С (также называемый MUTAMYCIN®) представляет собой метилазиринопирролоиндолдионовый антинеопластический антибиотик, выделенный из бактерии *Streptomyces caespitosus* и других видов бактерий *Streptomyces*, который может быть введен путем интравезикальной установки. Интравезикальное введение ММС необязательно может быть гипертермическим, *например*, интравезикальное
15 введение одновременно с индуцированной микроволнами гипертермией. Для достижения индуцированной микроволнами гипертермии аппликатор может обеспечивать гипертермию в стенке мочевого пузыря путем прямого излучения.

В некоторых вариантах осуществления пациент демонстрирует CR на ингибитор FGFR через приблизительно 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления пациент
20 демонстрирует CR на ингибитор FGFR через приблизительно 3 месяца.

Также в данном документе представлены способы или применения для улучшения RFS, времени до прогрессирования, времени до ухудшения заболевания, специфической в отношении заболевания выживаемости, OS, степени RFS, RFS2 или CR у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с
25 пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает, заключается или по сути заключается во введении ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба
30 в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы

или применения для улучшения RFS у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения времени до прогрессирования у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения времени до ухудшения заболевания у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения специфической в отношении заболевания выживаемости у пациента, у которого диагностирован HR-

NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей

5 приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах

10 осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения OS у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в

15 день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или

20 генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения степени RFS у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение

25 ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который

30 характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения RFS2 у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение

ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы или применения для улучшения CR у пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, по сравнению с пациентом, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который не получал лечение ингибитором FGFR, при этом указанный способ включает введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC или IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

В определенных вариантах осуществления улучшение наблюдают относительно лечения плацебо. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно отсутствия лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно стандарта лечения. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно выбора исследователя. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно популяции пациентов с HR-NMIBC, которым вводили интравезикальный гемцитабин. В определенных вариантах осуществления улучшение противоопухолевой активности наблюдается относительно популяции пациентов с HR-NMIBC или IR-NMIBC, которым вводили интравезикальный митомицин С (ММС)/гипертермический ММС.

Оценивание образца в отношении наличия одного или нескольких генетических изменений FGFR

Также в данном документе описаны способы лечения HR-NMIBC, включающие, заключающиеся в или по сути заключающиеся в (а) оценивании биологического
5 образца пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений генов рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); и (b) введении ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8
10 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

Также в данном документе описаны способы лечения IR-NMIBC, включающие (а) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован IR-
15 NMIBC, на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR, в частности одного или нескольких изменений FGFR2 или FGFR3; и (b) введение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более
20 конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба
25 в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб,
30 вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован HR-

NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3. В варианте осуществления ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

10 В данном документе описано применение ингибитора FGFR, в частности в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или в частности в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, в частности эрдафитиниба, более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день или более конкретно эрдафитиниба в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, для изготовления лекарственного
15 препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце
20 присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3.

В данном документе описано применение ингибитора FGFR для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3. В варианте осуществления ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

30 В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим

изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3. В варианте осуществления ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

В данном документе описан ингибитор FGFR для применения в лечении пациента, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, в частности, где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, и где ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению после оценивания биологического образца пациента на присутствие одного или нескольких изменений гена FGFR2 или 3, и если в образце присутствуют одно или несколько изменений гена FGFR2 или 3. В варианте осуществления ингибитор FGFR, в частности эрдафитиниб, вводится или подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

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

Раскрытые способы являются подходящими для лечения рака у пациента, если одно или несколько генетических изменений FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой один или несколько слитых генов FGFR, в частности одно или несколько слияний генов FGFR2 или FGFR3. В некоторых вариантах осуществления генетические изменения FGFR могут представлять собой одну или несколько мутаций FGFR, в частности одну или несколько мутаций FGFR3. 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 1 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 кДНК из РНК и амплификацию кДНК (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 кДНК 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 кДНК может быть предварительно амплифицированной. В некоторых аспектах стадия оценивания может включать выделение РНК из образца, синтез кДНК из выделенной РНК и предварительную амплификацию кДНК.

Подходящие пары праймеров для осуществления стадии амплификации включают без ограничения пары, раскрытые в WO 2016/048833, проиллюстрированные ниже в таблице 3.

Таблица 3

Мишень	Прямой праймер	Обратный праймер 5'-3'
FGFR3-TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO:5)	CTTCCCCAGTTCAGGTTCTT (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	TGGATCGAATTCTCACTCTCAC (SEQ ID NO:11)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO:12)
FGFR2-CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (SEQ ID NO:13)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (SEQ ID NO:14)
FGFR2-CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTCAC (SEQ ID NO:15)	GCAAAGCCTGAATTTTCTTGAATA (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)	AGCCACCCCGTAGCT (SEQ ID NO:24)
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:25)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:26)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:27)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:28)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:29)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:30)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (SEQ ID NO:31)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (SEQ ID NO:32)

Наличие 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.

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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 мРНК в опухоли оценивают путем создания кДНК-копии мРНК с последующей амплификацией кДНК 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 мРНК является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) (см. Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Как правило, гибридизация *in situ* включает следующие основные стадии: (1) фиксацию анализируемой ткани; (2) обработку образца перед гибридизацией для повышения доступности нуклеиновой кислоты-мишени и для снижения неспецифического связывания; (3) гибридизацию смеси нуклеиновых кислот с

нуклеиновой кислотой в биологической структуре или ткани; (4) промывки после гибридизации для удаления фрагментов нуклеиновой кислоты, не связавшихся при гибридизации, и (5) выявление гибридизированных фрагментов нуклеиновой кислоты. Зонды, используемые в таких путях применения, обычно метят, например, с помощью радиоизотопов или флуоресцентных репортеров. Предпочтительные зонды являются достаточно длинными, например, от приблизительно 50, 100 или 200 нуклеотидов до приблизительно 1000 или более нуклеотидов, что позволяет осуществлять специфичную гибридизацию с нуклеиновой(нуклеиновыми) кислотой(кислотами)-мишенью(мишенями) в жестких условиях. Стандартные способы для проведения FISH описаны в Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc, и *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *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 кДНК 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 мРНК, 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 5 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 10 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.

15 Эрдафитиниб является особенно применимым при лечении пациента с генетически измененным FGFR, в частности мутантным FGFR. В определенных вариантах осуществления HR-NMIBC или IR-NMIBC характеризуется генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, определяющими 20 предрасположенность к таковому. 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 следующих вариантах осуществления слияние гена FGFR2 или FGFR3 25 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

В определенных вариантах 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 30 QIAGEN.

Фармацевтические композиции и пути введения

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

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция (например, состав) содержит по меньшей мере одно активное соединение по настоящему изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами, наполнителями, разбавителями, 5 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 ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом данный носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемой формы препарата для введения. Фармацевтические композиции могут быть представлены в любой форме, подходящей для перорального, 15 парентерального, местного, интраназального, офтальмического, ушного, ректального, интравагинального или трансдермального введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для введения пероральным, ректальным, чрескожным путем или посредством парентеральной инъекции. Например, при получении 20 композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае с жидкими препаратами для перорального введения, такими как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, 25 разрыхлители и т. п., в случае с порошками, пилюлями, капсулами и таблетками.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, в частности капсулы и/или таблетки, могут содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (фармацевтически приемлемых носителей), таких как разрыхлители, разбавители, заполнители, связующие вещества, буферные 30 средства, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, загустители, подсластители, вкусоароматические добавки, красители, консерванты и т. п. Некоторые вспомогательные вещества могут служить для нескольких целей.

Подходящие разрыхлители представляют собой такие разрыхлители, которые характеризуются высоким коэффициентом расширения. Их примерами являются

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

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

Смазывающие вещества и вещества, способствующие скольжению, можно 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; гидроксилалкилцеллюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; карбоксилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза; соли щелочных металлов и карбоксилалкилцеллюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза; карбоксилалкилцеллюлозы, такие как карбоксиметилэтилцеллюлоза; сложные эфиры карбоксилалкилцеллюлозы; крахмалы; пектины, такие как натриевая соль карбоксиметилампектина; производные хитина, такие как хитозан; ди-, олиго- и полисахариды, такие как трегалоза, циклодекстрины и их производные, альгиновая кислота, ее соли щелочных металлов и аммониевые соли, каррагинаны, галактоманнаны, трагакант, агар-агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и ксантановая камедь; полиакриловые кислоты и их соли; полиметакриловые кислоты, их соли и сложные эфиры, метакрилатные сополимеры; поливинилпирролидон (PVP), поливиниловый спирт (PVA) и их сополимеры, например PVP-VA. Водорастворимый сополимер предпочтительно представляет собой гидроксилалкилцеллюлозы, такие как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, например, гидроксипропилметилцеллюлоза вязкостью 15 сП.

Другие вспомогательные вещества, такие как красящие средства и пигменты, также можно добавлять к композициям по настоящему изобретению. Красящие средства и пигменты включают диоксид титана и красители, подходящие для пищевых продуктов. Красящее средство или пигмент представляет собой необязательный ингредиент в составе по настоящему изобретению, но в случае его применения

красящее средство может присутствовать в количестве до 3,5% вес/вес в расчете на общий вес композиции.

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

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

Акцепторы формальдегида включают в себя, например, глицин, аланин, серин, треонин, цистеин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аргинин, лизин, орнитин, цитруллин, таурин, пирролизин, меглумин, гистидин, аспартам, пролин, триптофан, цитруллин,

пирролизин, аспарагин, глутамин или их конъюгат или смесь или, в каждом возможном случае, их фармацевтически приемлемые соли.

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

10 В одном варианте осуществления в способах и путях применения, описанных в данном документе, эрдафитиниб вводится или подлежит введению в виде 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 меглумина, и эрдафитиниба, его фармацевтически приемлемой соли или его сольвата, в частности эрдафитиниба в форме основания, с фармацевтически приемлемым носителем и прессование указанной смеси в таблетки или заливку указанной смеси в капсулы.

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

25 Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае с которыми можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель
30 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 желаемых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в качестве мази. Особенно преимущественным является составление вышеупомянутых

5 фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Термин "единичная лекарственная форма", используемый в описании и формуле изобретения в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента,

10 рассчитанное для получения желаемого 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

15 их отдельные множества.

Особенно преимущественным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Термин "единичная лекарственная форма", используемый в данном документе, относится к физически дискретным единицам,

20 подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого 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,

25 пакеты для порошкообразных препаратов, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки, столовые ложки и т. п., а также их отдельные множества. Предпочтительными формами являются таблетки и капсулы.

В определенных вариантах осуществления ингибитор FGFR представлен в твердой единичной лекарственной форме, и твердая единичная лекарственная форма

30 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 желаемой 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. Например, для ежедневной дозы, составляющей 6 мг эквивалента основания эрдафитиниба, можно вводить 2 таблетки или капсулы, каждая из которых содержит 3 мг эквивалента эрдафитиниба в форме основания.

5
10
15
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 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.

20
25
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: 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).

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

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

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

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

5

Способы введения доз и схемы лечения

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

25 В целом, дозы ингибитора FGFR и эрдафитиниба в частности, используемого для лечения у людей заболеваний или состояний, описанных в данном документе, обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1 до 20 мг в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR, и эрдафитиниб в частности, вводят человеку перорально в дозе, составляющей приблизительно 1 мг в день, 30 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 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 наблюдается 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 дней 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 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.

5 В варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей 6 мг, в частности 6 мг один раз в день, в частности по графику непрерывного введения.

10 В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей 6 мг, в частности 6 мг один раз в день. В одном варианте осуществления эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей 6 мг, в частности 6 мг один раз в день, с возможностью
15 повышения до 8 мг в зависимости от уровней фосфатов в сыворотке крови (*например*, уровни фосфатов в сыворотке крови составляют $< 5,5$ мг/дл) и в зависимости от наблюдаемых нежелательных явлений, связанных с лечением. В одном варианте осуществления уровни фосфатов в сыворотке крови для определения того, повышать ли дозу, измеряют в день лечения в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день
20 1 цикла 2 (C2D1) ± 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 3 дня, более конкретно в C2D1, введения эрдафитиниба.

В определенных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг один раз в день до 8 мг один раз в день в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 3 дня, более
25 конкретно в C2D1.

В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день. В дополнительных вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг один раз в день до 8 мг один раз в день
30 день. В еще одних вариантах осуществления дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг один раз в день до 8 мг один раз в день в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, если (а) у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO₄) в сыворотке крови, который составляет менее чем приблизительно 5,5 мг/дл в конце
35 цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) ± 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, и введение 6 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к значительной токсичности, например, не приводило к нарушению со стороны глаз; или (b) введение 6 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нежелательной реакции 2 степени или выше.

В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день. В следующих вариантах осуществления эрдафитиниб продолжают вводить перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, если (а) у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO₄) в сыворотке крови от 5,5 мг/дл до 6,99 мг/дл в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, и введение 6 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к значительной токсичности, например, не приводило к нарушению со стороны глаз; или (b) введение 6 мг эрдафитиниба один раз в день не приводило к нежелательной реакции 2 степени или выше. В варианте осуществления потребление фосфатов ограничивают до 600 - 800 мг/день.

В некоторых вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб вводят перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день. В следующих вариантах осуществления эрдафитиниб продолжают вводить перорально в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, если (а) у пациента наблюдают уровень фосфатов (PO₄) в сыворотке крови \geq 7 мг/дл в конце цикла 1 периода лечения, в частности в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 7 дней или в день 1 цикла 2 (C2D1) \pm 3 дня, более конкретно в C2D1, после начала лечения, или (b) присутствие другой токсичности; и при этом применяют контроль токсичности фосфатов (PO₄) в сыворотке крови согласно таблице 7.

Таблица 7. Указания по контролю повышения уровня фосфатов в сыворотке крови

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль исследуемого лекарственного средства	Контроль симптомов
< 5,50 мг/дл (< 1,75 ммоль/л) (степень 0)	Продолжение лечения с помощью эрдафитиниба.	Отсутствуют.
5,50-6,99 мг/дл (1,75-2,24)	Продолжение лечения с помощью эрдафитиниба.	Ограничение потребления фосфатов до 600 - 800 мг/день.

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль исследуемого лекарственного средства	Контроль симптомов
ммоль/л) (степень 1)		
7,00-8,99 мг/дл (2,25-2,90 ммоль/л) (степень 2)	<p>Продолжение лечения с помощью эрдафитиниба.</p> <p>Снижение дозы будет осуществлено при персистирующей^a гиперфосфатемии (определяемой как содержание фосфатов сыворотки крови ≥ 7 мг/дл в течение периода 2 месяца) или при клинической необходимости (например, при наличии дополнительных нежелательных явлений, связанных с гиперфосфатемией или электролитными нарушениями).</p>	<p>Ограничение потребления фосфатов до 600 - 800 мг/день.</p> <p>Начало приема 800-1600 мг севеламера TID с пищей до достижения уровня фосфатов $< 7,0$ мг/дл.</p>
9,00-10,00 мг/дл ($> 2,91$ -3,20 ммоль/л) (степень 3)	<p>Приостановка^b лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не вернется к $< 7,0$ мг/дл (рекомендовано еженедельное тестирование).</p> <p>Возобновление лечения при том же уровне дозы.</p> <p>Снижение дозы будет осуществлено при персистирующей^a гиперфосфатемии (определяемой как содержание фосфатов сыворотки крови ≥ 9 мг/дл в течение периода 1 месяц) или при клинической необходимости (например, при наличии дополнительных нежелательных явлений, связанных с гиперфосфатемией или электролитными нарушениями).</p>	<p>Ограничение потребления фосфатов до 600 - 800 мг/день.</p> <p>1600 мг севеламера TID с пищей до достижения уровня фосфатов в сыворотке крови $< 7,0$ мг/дл.</p>
$> 10,00$ мг/дл ($>3,20$ ммоль/л) (степень 4)	<p>Приостановка^b лечения с помощью эрдафитиниба до тех пор, пока уровень фосфатов в сыворотке крови не вернется к $< 7,0$ мг/дл (рекомендовано еженедельное тестирование).</p> <p>Возобновление лечения при первом пониженном уровне дозы.</p> <p>Если персистирующая^a гиперфосфатемия ($\geq 10,00$ мг/дл) длится в течение > 2 недель, прием эрдафитиниба следует прекратить окончательно.</p>	<p>Медицинский контроль в соответствии с клиническими показаниями.</p>
Значительное изменение от исходного уровня функции почек или гипокальциемия 3 степени.	<p>Эрдафитиниб должен быть отменен окончательно. (В ситуациях, когда субъект получает клиническую пользу, а исследователь и медицинский монитор спонсора согласны с тем, что продолжение лечения отвечает наилучшим интересам субъекта, прием лекарственного средства может быть возобновлен при 2 более низких уровнях дозы, если это</p>	<p>Медицинский контроль в соответствии с клиническими показаниями.</p>

Уровень фосфатов в сыворотке крови	Контроль исследуемого лекарственного средства	Контроль симптомов
	целесообразно. Следуйте другим рекомендациям, описанным выше, в разделе Error! Reference source not found.)	

Примечание. Это является общими рекомендациями. Лечащие врачи должны применять клиническое суждение и местные стандарты лечения, чтобы решить, как лучше лечить повышенные фосфаты. Если севеламера гидрохлорид (Renagel[®]) недоступен, рекомендуется применять другие связующие фосфатов (не содержащие кальций) на основании местного стандарта, включая севеламера карбонат (Renvela) или лантана карбонат (Fosrenol[®]). Дополнительную информацию о содержании фосфора в продуктах питания по классам продуктов также можно найти на сайте www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/42025.pdf. Дополнительную информацию по контролю фосфатов и рационе можно найти на сайте Национального почечного фонда (<http://www.kidney.org/atoz/content/phosphorus.cfm>).

- a. Персистирующей гиперфосфатемией считается последовательное значение содержания фосфатов, более чем на 1 превышающее пороговое.
- b. Прерывание приема исследуемого лекарственного средства из-за гиперфосфатемии предполагается на 7 дней. TID = 3 раза в день.

В таблице 7 приведены указания по клиническому контролю повышенных уровней фосфатов в сыворотке крови во время лечения эрдафитинибом.

5 В таблице 8 приведен график ежедневного введения дозы 6 мг (с повышением дозы) и снижения дозы.

Таблица 8. График введения дозы и снижения дозы - ежедневное введение дозы 6 мг (с повышением дозы)

Категория	С повышением дозы
Начальная доза	6 мг
Повышение дозы	8 мг
1- ^е снижение дозы	6 мг
2-е снижение дозы	5 мг
3- ^е снижение дозы	4 мг
4- ^е снижение дозы	Прекращение

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

В одном варианте осуществления желаемая доза в целях удобства представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или за короткий период времени) или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в день. В некоторых вариантах

5 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, которые вводят равными частями два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор
10 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.

В определенных вариантах осуществления требуемая доза может быть
15 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.

В некоторых вариантах осуществления количество ингибитора FGFR в целом, и эрдафитиниба в частности, которое дают человеку, варьируется в зависимости от таких
20 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 еще одних вариантах осуществления эрдафитиниб не вводят совместно с
25 сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4, или умеренными индукторами CYP3A4. В определенных вариантах осуществления эрдафитиниб не вводят совместно с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4, или умеренными индукторами CYP3A4 в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения до первой дозы исследуемого лекарственного средства.

30 Неограничивающие примеры сильных ингибиторов CYP3A4 включают боцепревир, апрепитант, кларитромицин, кониваптан, грейпфрутовый сок, индинавир, лопинавир, итраконазол, мибефрадил, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, позаконазол, нелфинавир, саквинавир, кониваптан, телапревир, боцепревир, телитромицин,

кларитромицин, вориконазол, клотримазол, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, верапамил и тролеандомицин.

Неограничивающие примеры индукторов CYP3A4 от умеренных до сильных включают авазимиб, зверобой продырявленный, карбамазепин, эфавиренз, фенитоин, 5 этравирин, бозентан, нафциллин, рифампицин, модафинил, рифабутин и барбитураты.

Наборы/готовые изделия

Также описаны наборы и готовые изделия для применения в способе или путях применения, описанных в данном документе. Такие наборы включают упаковку или 10 контейнер, который разделен на отсеки, содержащие одну или более доз фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки. В одном варианте осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Готовые изделия, представленные в данном документе, содержат упаковочные 15 материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических препаратов включают, например, представленные в патентах США №№ 5323907, 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 20 предназначенного способа введения и лечения.

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

В одном варианте осуществления этикетка находится на контейнере или 25 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- 30 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.

20 *Нуклеотидные последовательности слитых генов FGFR*

Нуклеотидные последовательности кДНК слитых генов FGFR представлены в таблице 4. Подчеркнутые последовательности соответствуют либо FGFR3, либо FGFR2, последовательности, выделенные черным, представляют собой партнеров по слиянию.

Таблица 4

FGFR3-ТАСС3 VI (2850 пар оснований) (SEQ ID NO: 33)	<u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC</u> <u>TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCC GGGC</u> <u>CCAGAGCCC GGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGATGCTGTGGAGCTGAGC</u> <u>TGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGC</u> <u>TGGTGGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCA</u> <u>CGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTC</u> <u>AGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT</u> <u>GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGACAAG</u> <u>AAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACC</u> <u>CCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGG</u> <u>AGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGAAAAGCGTGGTGCCTCGGA</u> <u>CCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACAC</u> <u>GCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAAC</u> <u>CAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG</u> <u>CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGC</u>
--	--

	<p>ACACCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAG GTTCTCTCCTTGACACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTG GTGGAGGCTGACGAGGGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGTTCT TCCTGTTATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAA AGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCC CTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCT CAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATG GGAGCTGTCTCGGGCCCGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAG GTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTACCCGTA GCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAG ATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCTTC ACGCAGGGCGGGCCCCGTACGTGCTGGTGGAGTACCGGCCAAGGGTAACTGCGGGAG TTTCTGCGGGCGGGCGGCCCCCGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCG AGGAGCAGCTCACCTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGGCATGGA GTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACC GAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGAC TACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCCTG TTGACCCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGCTGTGTCCTTTGGGGTCCCTGCTGGGAGT CTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTG AAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATG CGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGAC CTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTAAGGCGACACAGGAGGAGAACC GG GAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATG GACAGGTTTGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCT TCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAAC TCCATGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCG AGGGTACC GCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGA TCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGC TGGCAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCC AGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTGCCTGGAGAAGACAGTGGAGCAG AAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCAAGATGGAG AAGATCTGA</p>
<p>FGFR3-TACC3 V3 (2955 пар оснований) (SEQ ID NO: 34)</p>	<p>>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTC GCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC TCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC CCAGAGCCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC TGTCCCCCGCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGC TGGTGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCA CGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTC AGTGTCCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCGAGCGGATGGACAAG AAGCTGTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACC CCACTCCCTCCATCTCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCAGCACCCGATTGG AGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTTCATGGAAGCGTGGTGCCTCGGA CCGCGGCAACTACACTGCGTCTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACAC GCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGACCCGGCCATCCTGCAGGCGGGGTGCCGGCCAAC CAGACGGCGGTGCTGGGACGCGACGTGGAGTCCACTGCAAGGTGTACAGTACGCACAGC CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCAGGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGTGGCCCCGGCCGCGC ACACCCTACGTTACCGTGTCTAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAG GTTCTCTCCTTGACACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTG GTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCT TCCTGTTATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAA AGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCT CTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCT CAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATG GGAGCTGTCTCGGGCCCGCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAG GTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTACCCGTA GCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAG ATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGC ACGCAGGGCGGGCCCCGTACGTGCTGGTGGAGTACCGGCCAAGGGTAACTGCGGGAG TTTCTGCGGGCGGGCGGCCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGCC AGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGA GTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACC GAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGAC TACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCCTG TTGACCCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGCTGTGTCCTTTGGGGTCCCTGCTCTGGGAGAT</p>

	<p><u>CTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTG</u> <u>AAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATG</u> <u>CGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGAC</u> <u>CTGGACCGTGTCCCTTACCCTGACGTCACCCGACGTGCCAGGCCACCCACCGTGTCCCG</u> <u>CGCCTGGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCGAGAA</u> <u>GGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACC GGAGCTGAGGAGCAGGT</u> <u>GTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTTCAAGAGG</u> <u>TTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATCC</u> <u>AGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCTCT</u> <u>TCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGA</u> <u>ACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCC</u> <u>AGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAG</u> <u>ATCGCCACAGGTCCGGAGCAAGGCCACGGCGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCTGAGG</u> <u>AAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAA</u> <u>CGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u></p>
<p>FGFR3- BAIAP2L1 (3765 пар оснований) (SEQ ID NO: 35)</p>	<p><u>>ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCCGGCGCC</u> <u>TCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCAGAAGTCCCGGGC</u> <u>CCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGC</u> <u>TGTCCCGCCCGGGGGTGTCCCATGGGCCCCTACTGTCTGGTCAAGGATGGCAGGAGGGC</u> <u>TGGTGGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCGAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCCTCCA</u> <u>CGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTC</u> <u>AGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCT</u> <u>GAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAG</u> <u>AAGCTGTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACC</u> <u>CCACTCCCTCCATCTCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCAGCACCCGATTGG</u> <u>AGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTCCCTCGGA</u> <u>CCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACAC</u> <u>GCTGGACGTGCTGGAGCGTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAAC</u> <u>CAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG</u> <u>CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGC</u> <u>ACACCCTACGTTACCGTGTCAAGTCTGGATCAGTGAGAGTGTGGAGGCCGACGTGCGCC</u> <u>TCCGCTGGCCAATGTGTGGAGCGGGACGGGGGCGAGTACCTCTGTGCGAGCCACCAATTT</u> <u>CATAGGCGTGGCCGAGAAGCCCTTTGGCTGAGCGTTACGGGCCCGGACGCCGAGGA</u> <u>GGAGTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGTACGGGTT</u> <u>GGGCTTCTTCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCC</u> <u>CCAAGAAAGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACA</u> <u>GGTGTCCCTGGAGTCCAACCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGGCATCGCAAGG</u> <u>CTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACC</u> <u>CAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTT</u> <u>CGCCAGGTGGTCAATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCCGGCCGCAAGCCGTG</u> <u>CACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGCATCCTCGGAGGTT</u> <u>GTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGG</u> <u>CGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCT</u> <u>GCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGCGGCCCGCCCGGGCCTGGACTACTCTTCGACACCTGCAAG</u> <u>CCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGG</u> <u>GCATGGAGTACTTGGCCTCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCT</u> <u>GGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGACACTTCGGGCTGGCCGGGACGGTGCACAA</u> <u>CCTCGACTACTAAGAAGACGACCAACCGCCGGCTGCCCGTGAAGTGAAGTGGCTGACGA</u> <u>GGCCTTGTGTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCT</u> <u>GGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAA</u> <u>GCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTACAT</u> <u>GATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCCACCTTCAAGCAGCTGGT</u> <u>GAGGACCTGGACCGTGTCCCTTACCGTGACGTCCACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATC</u> <u>CTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTAACGCTATGA</u> <u>TCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACGATGGAGTGGCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGT</u> <u>CCCCGTGTCAACTGAACTGGGACATGTCCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACT</u> <u>CAACGAGAGTCTTGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAG</u> <u>AAGAAGATAGAATTGACGTGAAATATATGAACGCAACTTAAAAAGATAACCAACAGAA</u> <u>CACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGATCAGAAGG</u> <u>AAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAACACAAAGAAATTGAGTATGTGGAG</u> <u>ACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAATCCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTC</u> <u>TGTTGAAGAGAAGAGGGCTTCTGCTTCTGTTGATAAGCACTGTGTTGATAAGTTCGAAACCA</u> <u>CATACATTATTACCTTACAGTCTGCAGAACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAG</u> <u>GAGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATA</u> <u>AAGACCCAGCCTTACCCCGTGTCTGGAACCTCAGGCTTACCCATGATCGAGAGAA</u> <u>GCAATGTGGTTAGGAAAGATTACGACACCCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGC</u> <u>TCCTCAGGCAGAGCATATAACAGTCCCTTGATCGATATGTTAATAACCCAGCCACGGCT</u></p>

	GCCCGAATTACAAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGTTTACAGC GATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCT TCCCCACACTGCGGGTCCAACAAGACTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCAC GCTGCTCATCCCCAGGAGAAGGATGGCTCTATGGAGAACACGACGTGTCCAAGC GAGGGTTTGGTTCCCGTCTGTACACGAAGTTGCTGGAAGAAAAAGACAGAGAAGCAGT GACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAGTGAGAAGCATCAGCACCGTGAACCTGTCTGA GAATAGCAGTGTGTCATCCCCCACCAGTACTTGAATGCTTGTCCATGGGGGACGCT GCCGACAGGAGAGCAGATTCCGGCCAGGACGACATCCACCTTAAAGCCCCAGCGTCCAAG CCCAGACCCGCGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCTTTTCTCAGCGGAG AAAACCCCTTGGCACTGTGAAACTCCGCCCCACTGTGACGAATGATCGCTCGGCACCCAT CATTCGATGA
FGFR2-BICC1 (4989 пар оснований) (SEQ ID NO: 36)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTTGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTGG CCCAGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATAACCATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAA ATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCG CTGCCTGTTGAAAGATGCCCGGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGGCCC AACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGAC TCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTTCATGGT GAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGCGAAGA TTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGCAACACAGAAAAGAT GGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCACGCCGGG GGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTAAGCAGGAGCAT CGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTC CCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACA CGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCC GGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGAT GCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCC GACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAAGAG ATTGAGGTTCTCTATATTCCGAATGTAACCTTTTGGAGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGG CGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGA AGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGG GTCTTCTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCA AGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTATCCCCCTGC GGAGCAGGTAACAGTTTTCGGCTGAGTCCAGTCTCCTCAATGAATCCAACACCCGGTGGT GAGGATAACAACACGCCTCTCTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGTTGGTCTCCGAG TATGAACCTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAG CCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAA GACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAG AAAGACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATGGGAAACACAAG AATATCATAAATCTTCTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGT ATGCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGAGGCCACCCGGGATGGAGT ACTCCTATGACATTAACCGTGTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGTTGGTGTCTG CACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTTCATCGAGAT TTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGA CTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGCT GGTCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGAT TCCCGTGGAGGAACTTTTAAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAA CTGCACCAACGAACGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCATGCCCTCCAGGAGA CCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGA TCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAAAAGTGAAGATCGGAGCCAAAT CCAAGAAAGATCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGG AAATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTT ACATACAGAACATTACATGTAATCGGCAAAAGGTGGCAACAATATTAAGAAAGTATGGA AGAAACCGGATGCCATATCCACTTCCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAAG CAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTGAATCTGCCCGAGTTAGAATTCG GGAGCTGCTTCTTTGGTGTGCTGATGTTGAGCTACCAATTGCTGGAATTCTTCAACCGGTC CTGATCCTAATTCCCCCTCTATTACGATATATCACAACGTACAATATTTAGTATCATT AAACAGCGTTCCCGAATGTATGGTGTACTGTCTAGTACGAGGGTCTCAGAATAACACTA GTGCTGTGAAGGAAGGAACTGCCATGCTGTTAGAATCTTGGTGGGAGCTTAGCATCAGC TATTCCTGTGAGCACACAATAAGATATTGCAGCTCAACATCATCTTTATGATGGGTCGAA ATGGGAGCAACATCAACATATCATGCAGAGAACAGGTGCTCAGATGCCACTTCTCTGATCC CAGTATCCACAAAAGAAATCTACCGTACTACCTCCAGGGCACCATTGATGCTGTCTGTCTT GCAAGGCAATATCTCATGGGTGCTTCTCTTGTGTTGATGTTTATGATGAAGGAAGAAAT TGAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGTGATGCTTTCATCAGTATT AAACCAAAGCCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAATGCC TTAAATATGATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGACTTGAAGCAGTGGGGTTACCATAG CAACCAGTCCATCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCAGCCTGGATATCTTA

	<p>GCTTCAGCAGGCCTTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTGGGACCCACCACCTTATCTCTGAA CACTTCAACAACCCCAAACTCACTCTTGAATGCTCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAA GTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCCCAATTATGGGCACCCCACTTGCTAATACTTCAAGT GCCAAGGTTTTCTGCTATACCACCTTATGATTCCATCTACTGCCAAGCCACATTAAC TAATATTTTGTGTCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCCCCCTCCTGGCT TGACTCCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAAATCTCTGCTGC TTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGTGCAATATCCACTTCATCACTT GGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAATCACGGGGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAG CAGACATCTCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTTGTTGAAGTAGGCA TGCCTCGAAGTCTTCCCATTCTGGGAATGCTGGTGACTTGAAACAGATGATGTGTCCCTCC AAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAACTATTGCAAGGCAGAAAAACTCACAC TTACAGCACTGACAGGTTGCTCTCAGACCTGAACTGAGTGCTACCGAAAAGCCCTTGG CTGACAAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAA ACTCCGAAAGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTA TGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAGCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGGAGGT CAGAACGCCCAAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACT ATCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCTATAAGCCCACAATGACAACCACTTATG AGGCTCATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTGGGAGGTGGAAGCGA ATCTGATAACTGGAGAGCCGAAATGGAATGGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGT TCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAATCAACGGAACACTATCTCAGCAGTAGC AATTACATGGACTGCATTTCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTAAATAGCTCTT TCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCAAACTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGT TTCCAGCAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAG GAGCTGGGAATAACTACTTTTTGGTGCCAGGAGGAAAAATGCTGCTTGCAATTTCAGAATAA ATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTCCTGGAAGGTGG AGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCAGTGGCCGCTGG TAG</p>
<p>FGFR2-CASP7 (3213 пар оснований) (SEQ ID NO: 37)</p>	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCAACATGGCAACCTTGTCCCTGG CCCGGCCCTCCTCAGTTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAA ATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGGC CTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCC ACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCCACGCCTAGAGAC TCCGGCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCAAGT GAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCCGATGGTGCAGGAAG TTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAAGAT GGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCAACACTGTCAAGTTTTGCTGCCAGCCGGG GGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTAAGCAGGAGCAT CGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAGTGTGGTC CCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACA CGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACTGCC GGCAAATGCCTCCACAGTGGTCCGAGGAGCTAGAGTTTGTCTGCAAGTCTCAGTGAT GCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGGCCC GACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAG ATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGG CGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGA AGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGG GTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCTGTGCCGAATGAAGAACACAGCA AGAAGCCAGACTTCAGCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACTCCATCCCCCTGC GGAGACAGGTAACAGTTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGT GAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAG TATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAG CCCCTGGGAGAAAGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAA GACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAG AATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGT ATGCCCTTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGGGATGGAGT ACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTGATG CACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCAAAAATGTATTCATCGAGAT TTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGA CTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTATAGAGTATACACTCATCAGATGATGTCT GGTCTTCCGGGTGTTAATGTGGGAGATCTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGAT TCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAA CTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGGCCTCCAGAGA CCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTTCACTCTCACAAACCAATGAGA TGGCAGATGATCAGGGCTGATTTGAAGAGCAGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATT CAGTGGATGCTAAGCCAGACCGTCTCGTTTTGTACCGTCCCTCTCAGTAAGAAGAAGAA</p>

AAATGTCACCATGCGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACAAC ATGAATTTTGAAAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAAACAACAAGAACSTTTGATAAAGTG ACAGGTATGGGCGTTTCAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCTTC CGAAGCCTGGGTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCT GCTTAAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCCTGCTTCGCCTGCATCCTCTTA AGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAAGATGGTGTACACCAATAAAGGATTTG ACAGCCCACSTTTAGGGGGGATAGATGCAAAAACCTTTTAGAGAAACCCAAACTCTTCTCA TTCAGGCTTGCCGAGGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCATCAA TGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTATT CCACGGTTCCAGGCTATTACTCGTGAGGAGCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGC CTCTGTCCATCCTGGAGGAGCACGAAAAGACCTGGAAATCATGCAGATCCTCACCAGG GTGAATGACAGAGTTGCCAGGCACTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGA AGAAGCAGATCCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAACCTACTTTCAGTCAATAG

ПРИМЕРЫ

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

5 ПРИМЕР 1. Чувствительность линий клеток рака мочевого пузыря к эрдафитинибу

Выполняли анализы жизнеспособности клеток для тестирования эффективности эрдафитиниба *in vitro*. Клеточные линии, представленные в таблице 5, использовали в анализе с помощью МТТ или CellTiter-Glo, как описано ниже. В обоих анализах
10 измеряют метаболическую активность клеток, но используют разные реагенты для определения жизнеспособности клеток.

Анализ с помощью МТТ

Клетки высевали в 96-луночные культуральные планшеты в 180 мкл ростовой среды, рекомендованной поставщиком, при плотности, обеспечивающей непрерывный
15 логарифмический рост в течение 4 дней инкубации. Клетки инкубировали 24 часа в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Диапазон концентраций эрдафитиниба готовили в ростовой среде и добавляли 20 мкл к клеткам в каждую лунку. Клетки инкубировали еще 4 дня, после чего в каждую лунку добавляли 25 мкл МТТ (5 мг/мл в забуференном фосфатом солевом растворе). Клетки инкубировали в течение 2 часов
20 при 37°C и 5% CO₂, после чего ростовую среду удаляли. Оставшиеся кристаллы растворяли в 125 мкл глицина/DMSO буфера и определяли оптическую плотность при 540 нм. Клетки, инкубированные без эрдафитиниба, использовали в качестве необработанного контроля и определяли как 100%. Эффект эрдафитиниба определяли как % от контроля, а значения IC₅₀ определяли на основании подгонки кривой
25 зависимых от дозы ответов, как показано в таблице 5.

Анализ с помощью CellTiter-Glo

Клетки высевали в 96-луночные культуральные планшеты в 180 мкл ростовой среды, рекомендованной поставщиком, при плотности, обеспечивающей непрерывный логарифмический рост в течение 4 дней инкубации. Клетки инкубировали 24 часа в увлажненном инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Диапазон концентраций эрдафитиниба готовили в ростовой среде и добавляли 20 мкл к клеткам в каждую лунку. Клетки инкубировали еще 4 дня, после чего добавляли 100 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega) в каждую лунку, планшеты встряхивали в течение 5 минут при 500 оборотах в минуту и выявляли люминесценцию с использованием устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer). Клетки, инкубированные без эрдафитиниба, использовали в качестве необработанного контроля и определяли как 100%. Эффект эрдафитиниба определяли как % от контроля, а значения IC₅₀ определяли на основании подгонки кривой зависимых от дозы ответов, как показано в таблице 5.

Таблица 5. Линия клеток рака мочевого пузыря – чувствительность к эрдафитинибу

	Клеточная линия	Статус FGFR	Стадия и степень опухоли	IC ₅₀ жизнеспособности клеток (нМ)	Максимальный эффект жизнеспособности клеток(%)	Формат анализа
NMIBC	MGH-U3	<i>FGFR3</i> Y373C	Ta/T1 G1	2,3	32	CellTiter-Glo
	RT4	FGFR3-TACC3	T1 G1/2	1,1	65	MTT
	97-7	FGFR3 S249C	T1 G2/3	5	32	CellTiter-Glo
	EJ28	Неизвестный	T1a G2	2640	-	CellTiter-Glo
	T24	WT	Ta G3	3330	-	CellTiter-Glo
Неклассифицированный	UM-UC-1	WT	Tx G2	0,96	80	MTT
	UM-UC-14	FGFR3 S249C	Tx G4	3,1	80	MTT
	639-V	WT/R248C?	Tx G3	>1000	-	CellTiter-Glo
	5637	WT	Tx G2	3840	-	CellTiter-Glo
	CLS439	Неизвестный	Tx Gx	6540	-	CellTiter-Glo

Выводы

Анализ жизнеспособности клеток показал, что несколько клеточных линий NMIBC (MGH-U3, RT4 и 97-7), содержащих изменения FGFR3 (мутации или слияние), были чувствительны к низким наномолярным концентрациям эрдафитиниба. Две клеточные линии, статус FGFR3 которых либо представлял собой WT (T24), либо был неизвестен (EJ28), не были чувствительны к эрдафитинибу.

ПРИМЕР 2. Многоцентровое открытое исследование фазы 2 (NCT04172675)

Не ограничивающий пример многоцентрового открытого исследования фазы 2 по оценке безрецидивная выживаемость (RFS) у участников, получавших лечение эрдафитинибом, по сравнению с выбором исследователя, для участников с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (NMIBC) высокого риска, которые характеризуются мутациями или слияниями рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), и которые рецидивировали после терапии бациллой Кальметта-Герена (BCG).

Цель

Основной целью данного исследования является оценка RFS у пациентов, получавших лечение эрдафитинибом по сравнению с интравезикальной терапией гемцитабином/митомицином С (MMC)/гипертермическим MMC по выбору исследователя, для пациентов с HR-NMIBC, которые характеризуются мутациями или слияниями FGFR, и которые рецидивировали после терапии BCG.

Способы

Обзор исследования

Подходящих для участия пациентов будут подвергать скринингу в отношении присутствия мутаций или слияний FGFR и распределять в одну из трех когорт.

Схематичное изображение плана исследования представлено на **фиг. 1**.

Когорта 1 (эрдафитиниб и активный препарат сравнения) (n = 240) будет включать пациентов с HR-NMIBC только с папиллярной опухолью (карцинома *in situ* (CIS) отсутствует) с рецидивом заболевания после терапии BCG и отказывающихся от цистэктомии или не подходящих для цистэктомии. Пациенты могут быть не отвечающими на BCG или не подвергавшимися воздействию BCG.

В когорту 2 (экспериментальную) (n = 20) будут включены пациенты с HR-NMIBC, не отвечающие на BCG, с карциномой *in situ* (CIS) с сопутствующей папиллярной опухолью или без нее, которые отказываются от цистэктомии или не подходят для цистэктомии. Эта когорта является исследовательской.

В когорту 3 (экспериментальную) (n = 20) будут включены пациенты с IR-NMIBC, у которых выявлено только папиллярное заболевание. Нет предварительного определенного требования к BCG или интравезикальной химиотерапии. Эта когорта является исследовательской.

5 Пациенты когорты 1 могут быть рандомизированы в соотношении 2:1 для получения перорального эрдафитиниба, интравезикального гемцитабина или интравезикального митомицина С (ММС)/гипертермического ММС. Участники, рандомизированные на гемцитабин или ММС/гипертермический ММС в когорте 1 и продемонстрировавшие рецидив по результатам оценки заболевания исследователем, 10 получают возможность перейти на лечение эрдафитинибом. Рандомизация будет стратифицирована по стадии опухоли (Tа против T1) и типу предшествующей терапии BCG (не отвечающие на BCG против испытывающих воздействие BCG).

Все пациенты, включенные в когорты 2 и 3, будут получать лечение эрдафитинибом. Эрдафитиниб будет прекращен в когорте 2, если в течение 3 месяцев 15 не будет наблюдаться CR. Эрдафитиниб будет прекращен в когорте 3, если в течение 3 месяцев не будет наблюдаться частичный ответ (PR) или CR. Для когорты 2 CR определяют как по меньшей мере один из следующих факторов: 1) отрицательная цистоскопия и отрицательная (в том числе атипичная) цитология мочи или 2) 20 положительная цистоскопия с подтвержденным биопсией доброкачественным или NMIBC низкой степени и отрицательной цитологией. Будет рассчитана частота CR через 6 месяцев с 2-сторонним 95% точным CI. Для когорты 3 CR определяют как исчезновение маркерного поражения при отсутствии остатка и жизнеспособной опухоли, видимой при гистопатологическом исследовании. Будет рассчитана частота CR с 2-сторонним 95% точным CI.

25 Фаза последующего наблюдения будет включать визит 30-дневного последующего наблюдения для оценки безопасности, последующее наблюдение для оценки заболевания и последующее наблюдение для оценки выживаемости.

В когорте 1 (эрдафитиниб) участники могут получать эрдафитиниб перорально, начиная с дня 1 цикла 1 до завершения 2 лет лечения, рецидива заболевания, 30 непереносимой токсичности, отзыва согласия, решения исследователя о прекращении лечения или прекращения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Каждый цикл составляет 28 дней. Доза составляет 8 мг в день и может быть повышена до 9 мг на основании уровня фосфатов в день 14 цикла 1. После внесения изменений в протокол доза будет изменена на 6 мг в день с возможностью повышения

до 8 мг в день на основании уровня фосфатов в конце периода лечения цикла 1 (день 1 цикла 2). В когорте 1 (выбор исследователя) гемцитабин будут вводить один раз в неделю (2000 мг) в течение по меньшей мере 4 доз индукции с последующим ежемесячным поддерживанием в течение по меньшей мере 6 месяцев. В когорте 1 (выбор исследователя) митомицин С будут вводить один раз в неделю (40 мг) в течение по меньшей мере 4 доз индукции с последующим ежемесячным поддерживанием в течение по меньшей мере 6 месяцев. В когорте 2 участники будут получать эрдафитиниб перорально, начиная с дня 1 цикла 1 до завершения 2 лет лечения, рецидива заболевания, непереносимой токсичности, отзыва согласия, решения исследователя о прекращении лечения или прекращения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Каждый цикл составляет 28 дней. Доза составляет 8 мг в день и может быть повышена до 9 мг на основании уровня фосфатов в день 14 цикла 1. После внесения изменений в протокол доза будет изменена на 6 мг в день с возможностью повышения до 8 мг в день на основании уровня фосфатов в конце периода лечения цикла 1 (день 1 цикла 2). В когорте 3 участники будут получать эрдафитиниб перорально, начиная с дня 1 цикла 1, до завершения 2 лет лечения, рецидива заболевания, непереносимой токсичности, отзыва согласия, решения исследователя о прекращении лечения или прекращения исследования, в зависимости от того, что произойдет раньше. Каждый цикл составляет 28 дней. Доза составляет 8 мг в день и может быть повышена до 9 мг на основании уровня фосфатов в день 14 цикла 1. После внесения изменений в протокол доза будет изменена на 6 мг в день с возможностью повышения до 8 мг в день на основании уровня фосфатов в конце периода лечения цикла 1 (день 1 цикла 2).

Критерии включения и исключения

В исследование будут включены пациенты в соответствии со следующими критериями включения и исключения на участках в 14 странах, включая Соединенные Штаты Америки.

Критерии включения

1. Возраст равен 18 годам или больше.
2. Статус Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) равен 1 или меньше.
3. Гистологически подтвержденная, рецидивирующая, мышечно-неинвазивная уротелиальная карцинома мочевого пузыря.

- a. Когорта 1. Поражение папиллярным заболеванием Ta/T1 высокой степени.
 - b. Когорта 2. CIS с папиллярным заболеванием или без такового.
 - c. Когорта 3. Маркерное поражение Ta/T1 низкой степени (G1-G2).
- 5
- 4. Опухоль с одним или несколькими предварительно определенными генетическими изменениями FGFR2 или FGFR3 (включая мутации и слияния).
 - 5. Отказ или невозможность проведения цистэктомии (только для когорт 1 и 2).
 - 6. Подписанная форма информированного согласия, свидетельствующая о том, что он или она понимают цель и процедуры, необходимые для проведения
- 10
- исследования, и готовы участвовать в исследовании.
 - 7. Женщина с детородным потенциалом должна иметь отрицательный тест на беременность (бета-hCG [бета-хорионический гонадотропин человека]) (моча или сыворотка крови) в течение 7 дней до рандомизации (когорта 1) или первой дозы исследуемого лекарственного средства (когорта 2 и когорта 3).
- 15
- 8. Адекватная функция костного мозга, печени и почек.
 - 9. Не отвечающие на BCG после адекватной терапии BCG или подвергавшиеся воздействию BCG участники.
- Не отвечающие на BCG. Пациенты имеют один из следующих статусов рецидивного заболевания и получили адекватную терапию BCG, как определено
- 20
- ниже.
- a. Персистирующая или рецидивирующая CIS отдельно или с рецидивным заболеванием Ta/T1 (неинвазивное папиллярное заболевание/опухоль инвазирует субэпителиальную соединительную ткань) в течение 12 месяцев после завершения адекватной терапии BCG (только когорта 2).
- 25
- b. Рецидивирующее заболевание Ta/T1 высокой степени в течение 6 месяцев после завершения адекватной терапии BCG.
 - c. T1 высокой степени при первой оценке заболевания после индукционного курса BCG.
- Адекватная BCG (минимальные требования к лечению)
- 30
- a. По меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса плюс по меньшей мере 1 поддерживающая (2 из 3 полных еженедельных дозы) в течение 6-месячного периода (полная доза BCG должна составлять 1 полный флакон с минимум 1×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ)); или

- b. по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса
плюс по меньшей мере 2 из 6 полных доз второго индукционного курса.

Подвергавшиеся воздействию BCG. Пациенты имеют рецидивирующее заболевание Ta/T1 высокой степени в течение 12 месяцев после завершения терапии BCG, а их предыдущая терапия BCG соответствует минимальному требованию к лечению, как указано ниже.

- d. По меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса;
или

- e. по меньшей мере 5 из 6 полных доз начального индукционного курса
плюс по меньшей мере 1 поддерживающая (2 из 3 еженедельных доз) на протяжении 6-месячного периода. Во время поддерживания допускается прием половины дозы или одной трети дозы.

Критерии исключения

1. Гистологически подтвержденная мышечно-инвазивная (стадии T2 или выше) уротелиальная карцинома мочевого пузыря.
2. Гистопатология с мелкоклеточным компонентом, чистая аденокарцинома, чистая плоскоклеточная карцинома или чистая сквамозная CIS мочевого пузыря.
3. Другие активные злокачественные новообразования. Единственными допустимыми исключениями являются (a) рак кожи, леченный в течение последних 24 месяцев и считающийся полностью излеченным; (b) адекватно леченная лобулярная карцинома in situ (LCIS) и протоковая CIS; (c) локализованный рак молочной железы в анамнезе и прием антигормональных средств, или локализованный рак предстательной железы в анамнезе (N0M0) и прием андрогенной депривационной терапии.
4. Предшествующее лечение ингибитором FGFR.
5. Крупное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до дня 1 цикла 1 (C1D1).
6. Невосстановление после токсичности предшествующей противораковой терапии.
7. Центральная тяжелая ретинопатия или отслоение пигментного эпителия сетчатки любой степени.

Цели исследования

Для когорты 1 первичной целью является оценка RFS у пациентов, получавших лечение эрдафитинибом по сравнению с выбором исследователя, для пациентов с

NMIBC высокого риска, которые характеризуются мутациями или слияниями FGFR, и которые рецидивировали после терапии BCG. Вторичной целью является оценка других показателей эффективности.

5 Для когорты 2 исследовательская цель заключается в оценке эффективности эрдафитиниба с точки зрения частоты CR через 6 месяцев у пациентов с NMIBC высокого риска, не отвечающих на BCG и характеризующихся мутациями или слияниями FGFR.

10 Для когорты 3 исследовательская цель заключается в оценке эффективности эрдафитиниба с точки зрения частоты CR при маркерном поражении у пациентов с NMIBC промежуточного риска и характеризующихся мутациями или слияниями FGFR.

Первичные и исследовательские конечные точки/показатели результатов

15 Для когорты 1 первичной конечной точкой является RFS с временными рамками до 4 лет. Вторичные конечные точки, временные рамки и описание представлены в таблице 6.

Таблица 6. Вторичные показатели результатов

Показатель результатов	Временные рамки	Описание
Время до ухудшения заболевания	До 4 лет	Время от даты рандомизации до даты первого документального подтверждения цистэктомии, изменения терапии, указывающего на более прогрессирующее заболевание (в том числе системной химиотерапии или радиотерапии). Участники без ухудшения заболевания и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.
Время до прогрессирования	До 4 лет	Время от даты рандомизации до даты первого документального подтверждения любого из прогрессирования или смерти. Участники без прогрессирования и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.
Специфическая в отношении заболевания выживаемость	До 4 лет	Время от даты рандомизации до даты смерти участника, обусловленной раком мочевого пузыря. Участники, которые живы или имеют неизвестный жизненный статус, будут отсеяны по дате, когда в последний раз было известно, что участник был жив. Участники, смерть которых наступила по причинам, отличным от рака мочевого пузыря, будут отсеяны по датам их смерти.
Общая выживаемость	До 4 лет	время от даты рандомизации до даты смерти участника, обусловленной любой причиной. Участники, которые живы или имеют

Показатель результатов	Временные рамки	Описание
		неизвестный жизненный статус, будут отсеяны по дате, когда в последний раз было известно, что участник был жив.
Безрецидивная выживаемость 2 (RFS2)	Месяцы 6, 12 и 24	RFS определяется как время от даты рандомизации до даты повторного возникновения заболевания высокого риска или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Участники без рецидивов и живые или с неизвестным статусом будут отсеяны при последней оценке опухоли.
Безрецидивная выживаемость 2 (RFS2)	До 4 лет	RFS2 определяется как время от даты рандомизации до даты повторного возникновения заболевания высокого риска при первом последующем нехирургическом противораковом лечении, или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.
RFS по результатам централизованной гистопатологической экспертизы	До 4 лет	RFS будет оцениваться по результатам централизованной гистопатологической экспертизы. RFS определяется как время от даты рандомизации до даты повторного возникновения заболевания высокого риска или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше.
Концентрация эрдафитиниба в плазме	День 14 цикла 1, день 1 цикла 2 (каждый цикл составляет 28 дней)	О концентрации эрдафитиниба в плазме будет сообщаться.
Число участников с нежелательными явлениями	До 4 лет	Нежелательное явление представляет собой 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.
Изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGIS)	От исходного визита до 4 лет	PGIS представляет собой однопунктовый опросник для общей оценки тяжести заболевания пациентом.
Изменение по сравнению с исходным уровнем общей оценки изменения заболевания пациентом (PGIC)	Исходный визит, день 1 цикла 2 и окончание лечения (до 2 лет) (каждый цикл составляет 28 дней)	PGIC представляет собой однопунктовый опросник для общей оценки пациентом изменения заболевания раком.
Изменение от исходного уровня по опроснику качества жизни Европейской организации по	От исходного визита до 4 лет	EORTC QLQ-C30 представляет собой основной опросник из 30 пунктов для оценивания связанного со здоровьем качества жизни

Показатель результатов	Временные рамки	Описание
исследованию и лечению рака (EORTC QLQ) -C30.		(HRQoL) участников в клинических исследованиях рака.
Изменение от исходного уровня по EORTC QLQ - мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC) 24	От исходного визита до 4 лет	EORTC QLQ-NMIBC24 представляет собой опросник из 24 пунктов для оценивания HRQoL участников с поверхностным (мышечно-неинвазивным) раком мочевого пузыря. Опросник разработан в дополнение к QLQ-C30.
Изменение от исходного уровня по Европейскому опроснику качества жизни EuroQol - 5 измерений - 5 уровней (EQ-5D-5L)	От исходного визита до 4 лет	EQ-5D-5L является стандартизированным показателем состояния здоровья, разработанным группой EuroQol для обеспечения простого общего показателя здоровья для клинической и экономической оценки. Описательная система EQ-5D-5L включает следующие 5 измерений: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия.
Максимальная наблюдаемая аналитическая концентрация (C _{max}) мидазолама и его метаболита (1-ОН-мидазолама)	Предварительная доза, день 13 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	C _{max} представляет собой максимальную наблюдаемую аналитическую концентрацию.
Время до достижения максимальной наблюдаемой аналитической концентрации (T _{max}) мидазолама и его метаболита (1-ОН-мидазолама)	Предварительная доза, день 13 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	T _{max} определяется как фактическое время отбора образцов до достижения максимальной наблюдаемой аналитической концентрации.
Площадь под кривой аналитической концентрации в зависимости от времени (AUC) от нулевого момента времени до момента времени последней измеримой аналитической концентрации для мидазолама и его метаболита (1-ОН-мидазолама)	Предварительная доза, день 13 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	AUC _{last} определяют от нулевого момента времени до момента времени последней измеримой (не ниже предела количественного определения [BQL]) аналитической концентрации.
Площадь под кривой аналитической концентрации в зависимости от времени (AUC) от нулевого момента времени до бесконечности для мидазолама и его метаболита (1-ОН-мидазолама)	Предварительная доза, день 13 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	AUC _{infinity} определяется как время от нулевого момента времени до бесконечности.
Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C _{max}) метформина	Предварительная доза, день 14 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	C _{max} представляет собой максимальную наблюдаемую аналитическую концентрацию.

Показатель результатов	Временные рамки	Описание
	дней)	
Время до достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме (T _{max}) метформина	Предварительная доза, день 14 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	T _{max} определяется как фактическое время отбора образцов до достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме.
Площадь под кривой аналитической концентрации в зависимости от времени (AUC) от нулевого момента времени до момента времени последней измеримой концентрации метформина	Предварительная доза, день 14 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	AUC _{last} определяют от нулевого момента времени до момента времени последней измеримой (не ниже предела количественного определения [BQL]) аналитической концентрации.
Площадь под кривой аналитической концентрации в зависимости от времени (AUC) от нулевого момента времени до бесконечности для метформина	Предварительная доза, день 14 цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней)	AUC _{infinity} определяется как время от нулевого момента времени до бесконечности.

Для когорты 2 исследовательской конечной точкой является частота CR через 6 месяцев.

Для когорты 3 исследовательской конечной точкой является частота CR.

5 Оценки безопасности

Оценки безопасности будут основаны на медицинском анализе отчетов о нежелательных явлениях и результатах измерения жизненных показателей, ECG с 12 отведениями, физикальных обследований, клинических лабораторных анализов, офтальмологических обследований и других оценок безопасности от исходного визита до 30 дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства. Все нежелательные явления, тяжелые нежелательные явления и особые протоколируемые ситуации, как тяжелые, так и нетяжелые, будут зарегистрированы.

В следующих пунктах описаны объекты настоящего изобретения.

1. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающий введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

2. Способ по пункту 1, где пациент получал терапию бациллой Кальметта-Герена (BCG) до указанного введения указанного ингибитора FGFR.
3. Способ по пункту 2, где терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG.
- 5 4. Способ по пункту 2 или пункту 3, где пациент является не отвечающим на терапию BCG.
5. Способ по пункту 2 или пункту 3, где пациент проходил лечение BCG.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет папиллярную опухоль.
- 10 7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет карциному *in situ*.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациенту ранее не проводили цистэктомию или ему не подходит цистэктомия.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC, которым вводили плацебо.
- 15 10. Способ по любому из пунктов 1-8, где указанное введение ингибитора FGFR обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с популяцией пациентов с HR-NMIBC, которым вводили интравезикальный гемцитабин или интравезикальный митомицин С (ММС)/гипертермический ММС.
- 20 11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 6 месяцев.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.
- 25 13. Способ по пункту 12, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.
14. Способ по пункту 12, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.
- 30 15. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий оценивание биологического образца пациента на присутствие по меньшей мере

одного из генетического изменения FGFR2 и/или генетического изменения FGFR3 до указанного введения ингибитора FGFR.

- 5 16. Способ по пункту 15, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
18. Способ по пункту 17, где эрдафитиниб вводят ежедневно.
19. Способ по пункту 17 или пункту 18, где эрдафитиниб вводят перорально.
- 10 20. Способ по любому из пунктов 17-19, где эрдафитиниб вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз.
21. Способ по любому из пунктов 17-19, где эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 6 мг, один раз в день.
- 15 22. Способ по любому из пунктов 17-19, где дозу эрдафитиниба повышают от 6 мг в день до 8 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.
23. Способ по любому из пунктов 17-22, где эрдафитиниб вводят в твердой лекарственной форме.
- 20 24. Способ по пункту 23, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.
- 25 25. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающий
- (a) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, в отношении наличия одного или нескольких изменений генов рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и
- (b) введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.
- 30 26. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающий введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и

который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.

27. Способ по пункту 26, где пациент имеет папиллярную опухоль.
28. Способ по пункту 26 или пункту 27, где пациент имеет неполную
5 трансуретральную резекцию.
29. Способ по любому из пунктов 26-28, где пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 3 месяца.
30. Способ по любому из пунктов 26-29, где генетическое изменение FGFR2 и/или
10 генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.
31. Способ по пункту 30, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.
32. Способ по пункту 30, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой
15 FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.
33. Способ по любому из пунктов 26-32, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
34. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в
20 лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC) 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 6 мг в день.
35. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в
25 лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC) 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 6 мг в день.
- 30 36. Применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим

изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.

37. Применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого
- 5 диагностирован мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 6 мг в день.
- 10 38. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пунктов 34-37, где пациент получал терапию бациллой Кальметта-Герена (BCG) до указанного введения указанного ингибитора FGFR.
- 15 39. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по пункту 38, где терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG.
40. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по пункту 38 или пункту 39, где пациент является не отвечающим на терапию BCG.
- 20 41. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по пункту 38 или пункту 39, где пациент проходил лечение BCG.
42. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по
- 25 любому из пунктов 34-41, где пациент имеет папиллярную опухоль.
43. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пунктов 34-42, где пациент имеет карциному *in situ*.
44. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по
- 30 любому из пунктов 34-43, где пациенту ранее не проводили цистэктомию или ему не подходит цистэктомия.
45. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по

любому из пунктов 34-44, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.

- 5 46. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по пункту 45, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.
- 10 47. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по пункту 45, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.
- 15 48. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пунктов 34-47, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающий введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого
5 диагностирован HR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.
2. Способ по п. 1, где пациент получал терапию бациллой Кальметта-Герена (BCG) до
10 указанного введения указанного ингибитора FGFR.
3. Способ по п. 2, где терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG.
4. Способ по п. 2 или п. 3, где пациент является не отвечающим на терапию BCG.
15
5. Способ по п. 2 или п. 3, где пациент проходил лечение BCG.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет папиллярную
20 опухоль.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент имеет карциному *in situ*.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациенту ранее не проводили
25 цистэктомия или ему не подходит цистэктомия.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанное введение ингибитора
FGFR обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с
популяцией пациентов с HR-NMIBC, которым вводили плацебо.
- 30 10. Способ по любому из пп. 1-8, где указанное введение ингибитора FGFR
обеспечивает увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению с популяцией
пациентов с HR-NMIBC, которым вводили интравезикальный гемцитабин или
интравезикальный митомицин С (ММС)/гипертермический ММС.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 6 месяцев.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.
13. Способ по п. 12, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.
14. Способ по п. 12, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий оценивание биологического образца пациента в отношении наличия по меньшей мере одного из генетического изменения FGFR2 и/или генетического изменения FGFR3 до указанного введения ингибитора FGFR.
16. Способ по п. 15, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли или любую их комбинацию.
17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.
18. Способ по п. 17, где эрдафитиниб вводят ежедневно.
19. Способ по п. 17 или п. 18, где эрдафитиниб вводят перорально.
20. Способ по любому из пп. 17-19, где эрдафитиниб вводят перорально по графику непрерывного ежедневного введения доз.

21. Способ по любому из пп. 17-19, где эрдафитиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 8 мг, один раз в день.
22. Способ по любому из пп. 17-19, где 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.
23. Способ по любому из пп. 17-22, где эрдафитиниб вводят в твердой лекарственной форме.
24. Способ по п. 23, где твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.
25. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), включающий
- (a) оценивание биологического образца пациента, у которого диагностирован HR-NMIBC, в отношении наличия одного или нескольких изменений генов рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и
- (b) введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, если в образце присутствует одно или несколько изменений гена FGFR.
26. Способ лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), включающий введение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день, пациенту, у которого диагностирован IR-NMIBC, и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3.
27. Способ по п. 26, где пациент имеет папиллярную опухоль.
28. Способ по п. 26 или п. 27, где пациент характеризуется неполной трансуретральной резекцией.
29. Способ по любому из пп. 26-28, где пациент демонстрирует полный ответ на ингибитор FGFR через приблизительно 3 месяца.

30. Способ по любому из пп. 26-29, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.

5

31. Способ по п. 30, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.

10

32. Способ по п. 30, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

33. Способ по любому из пп. 26-32, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.

15

34. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC) 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.

20

35. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC) 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.

25

36. Применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска (HR-NMIBC), и 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.

30

37. Применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностирован мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря промежуточного риска (IR-NMIBC), и который характеризуется по меньшей мере одним генетическим изменением FGFR2 и/или генетическим изменением FGFR3, где ингибитор FGFR 5 подлежит введению в дозе, составляющей приблизительно 8 мг в день.
38. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из 10 пп. 34-37, где пациент получал терапию бациллой Кальметта-Герена (BCG) до указанного введения указанного ингибитора FGFR.
39. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по п. 38, где 15 терапия BCG представляет собой адекватную терапию BCG.
40. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по п. 38 или п. 20 39, где пациент является не отвечающим на терапию BCG.
41. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по п. 38 или п. 39, где пациент проходил лечение BCG.
- 25 42. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пп. 34-41, где пациент имеет папиллярную опухоль.
- 30 43. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пп. 34-42, где пациент имеет карциному *in situ*.
44. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из

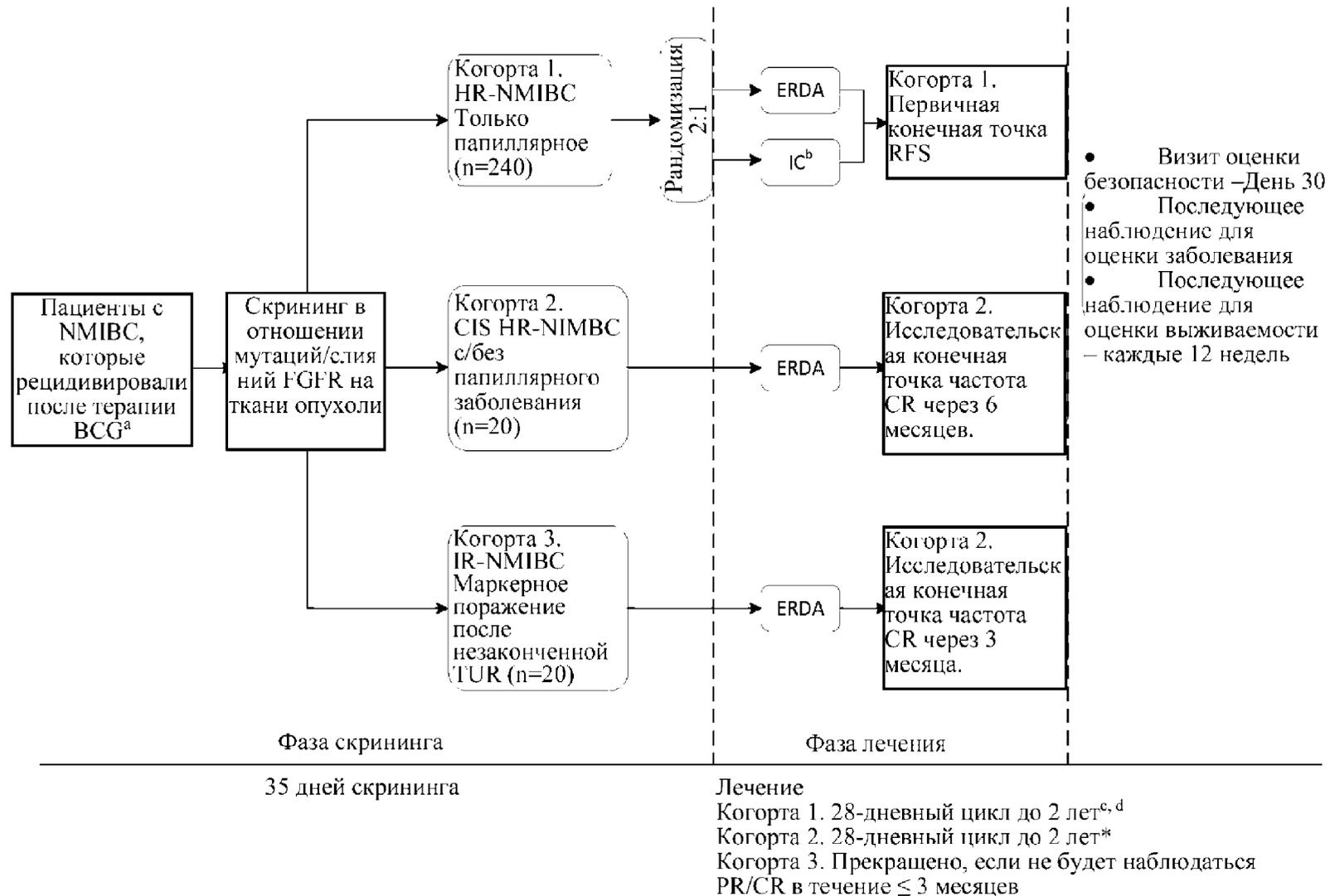
пп. 34-43, где пациенту ранее не проводили цистэктомия или ему не подходит цистэктомия.

5 45. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пп. 34-44, где генетическое изменение FGFR2 и/или генетическое изменение FGFR3 представляет собой мутацию гена FGFR3, слияние гена FGFR2 или слияние гена FGFR3.

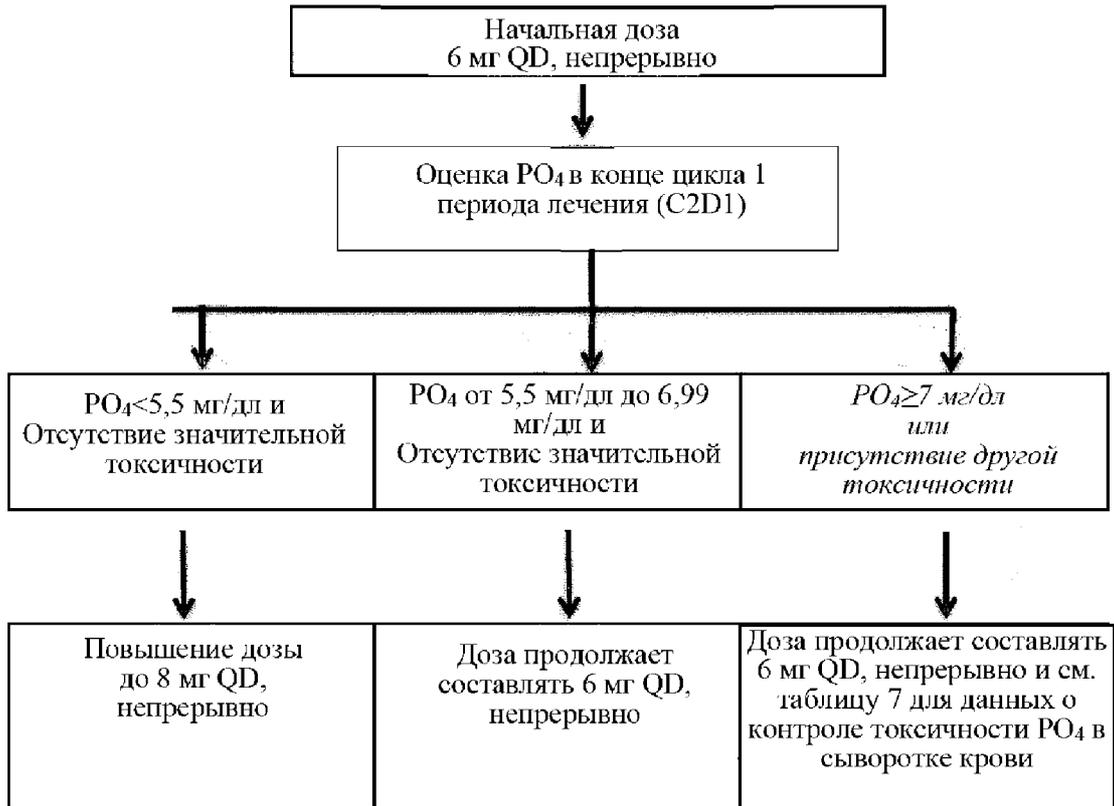
10 46. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по п. 45, где мутация гена FGFR3 представляет собой R248C, S249C, G370C, Y373C или любую их комбинацию.

15 47. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по п. 45, где слияние гена FGFR2 или FGFR3 представляет собой FGFR3-TACC3, в частности FGFR3-TACC3 V1 или FGFR3-TACC3 V3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7 или любую их комбинацию.

20 48. Ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для применения или применение ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) по любому из пп. 34-47, где ингибитор FGFR представляет собой эрдафитиниб.



ФИГ. 1



Фиг. 2